



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE ANTIBIÓTICOS
NA CLÍNICA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

Helena Alexandra Grácio Bilro Castela

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada
Niza

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

Doutora Berta Fernandes Ferreira São Braz
Dr^a. Joana Vidal Pontes

ORIENTADOR

Doutora Berta Fernandes Ferreira São Braz

CO-ORIENTADOR

Dr^a. Joana Vidal Pontes

2013
LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE ANTIBIÓTICOS
NA CLÍNICA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

Helena Alexandra Grácio Bilro Castela

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada
Niza

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

Doutora Berta Fernandes Ferreira São Braz
Dr^a. Joana Vidal Pontes

ORIENTADOR

Doutora Berta Fernandes Ferreira São Braz

CO-ORIENTADOR

Dra. Joana Vidal Pontes

2013
LISBOA

Àqueles que me ajudaram a construir o meu Mundo, Mamã e Papá.

Agradecimentos

“Quando for grande quero ser cobra”, dizia eu com 3 anos. Já nessa altura sentia o apoio daqueles que proporcionaram tudo, ao longo destes 24 anos: os meus Pais. São vocês que estão ao meu lado e me mostram que é preciso sonhar, lutar, cair, levantar e lutar com mais força ainda, porque desistir não é uma opção. É a vocês que devo tudo o que sou, tudo o que tenho. Amo-vos, com muita força!

Professora Doutora Berta São Braz, professora tão dedicada. Muito, muito obrigada por tudo. Por cada telefonema ou mensagem cheios de força, por todo o empenho neste trabalho, por toda a amizade, acompanhamento e orientação, por toda a sabedoria que me transmitiu. Sem si, esta dissertação não teria sido possível!

Dra. Joana Pontes. Um obrigada especial, não só por todo o conhecimento que me ministrou, mas por todo o apoio e esforço para que este projecto corresse bem.

Professor Telmo Nunes, que tão prontamente aceitou ajudar no mundo estatístico.

Luís, que tanto me aturas. Obrigada por todos estes anos de amor e apoio incondicionais, por todos os olhares e palavras, tão bem escolhidas, mesmo quando estou insuportável. Sabes bem o que significas e o quanto me ajudaste. Amo-te!

M^a Luís. Porque trouxeste um cheirinho de Viana durante estes anos. Gosto muito de ti! Bela. Porque dizes sempre coisas acertadas, que me ajudam e fazem crescer. Adoro-te!

Carolina, Daniela e Diogo, os especiais. Estão apertadinhos no meu coração, sempre e cada vez mais. Convosco choro, rio e sonho mais alto. Assim, estar longe de casa não dói tanto. Venero-vos! É tão bom saber que estão sempre comigo, mesmo a Kms de distância.

Aos meus amigos, principalmente da turma “Biê”, que tornaram estes 5 anos inesquecíveis. Destaco-te a ti, Joana Tabanez, porque sempre me apoiaste, ajudaste, abraçaste e fizeste rir. Gosto tanto de ti! E um obrigada também a ti, Rui Seixas, padrinho e amigo exemplar.

Médicos, estagiários, enfermeiros e auxiliares do Hospital Escolar da FMV-UTL, que ajudaram a consolidar conhecimentos e a ultrapassar as dificuldades do estágio.

Tubi. Porque és o melhor cão do mundo e foste a companhia na escrita desta dissertação.

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE ANTIBIÓTICOS NA CLÍNICA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

Em Medicina Veterinária, o recurso a antibióticos é cada vez mais frequente e importante, sendo elevada a incidência de infecções bacterianas em animais de companhia. Contudo, a ocorrência de resistências antimicrobianas aos antibióticos tem vindo a aumentar, o que determina cada vez mais a necessidade de se proceder ao uso prudente destes fármacos.

No estudo retrospectivo apresentado, analisou-se a utilização de cefoxitina, cefovecina e enrofloxacina nos animais internados no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária, entre 1 de Março de 2011 e 1 de Março de 2012. Registaram-se 420 ocorrências, sendo que em 67,14% delas foi administrada cefoxitina, em 3,10% administrou-se a cefovecina e em 29,76% a enrofloxacina. Estes antibióticos utilizaram-se em maior percentagem em cirurgias do aparelho locomotor/pele e em menor percentagem em cirurgias do aparelho respiratório. No geral, o recurso a estes fármacos foi realizado com ponderação existindo, todavia, casos sem diagnóstico, que remetem para a problemática das resistências antimicrobianas aos antibióticos. Os testes de sensibilidade a antibióticos foram realizados somente em 15 dos casos estudados.

Assim, pensamos que seria importante que existissem e estivessem disponíveis, para todos os profissionais, bases de dados actualizadas, que permitissem uma utilização de antibióticos, em Medicina Veterinária, mais racional e prudente, bem como o investimento em técnicas de diagnóstico e na sensibilização de donos, de forma a contornar terapêuticas ineficazes e que podem, inclusive, colocar em perigo a vida do animal.

Palavras-chave: antibioterapia, cefovecina, cefoxitina, enrofloxacina, resistências.

Abstract

CONTRIBUTION TO THE STUDY OF THERAPEUTICAL USAGE OF ANTIBIOTICS IN SMALL ANIMAL CLINICS

In Veterinary Medicine, there is a high rate of occurrence of bacterial infections in small animals and, consequently, an increasing, more frequent and important usage of antibiotics. However, antimicrobial resistances to the antibiotics have been increasing, which makes it necessary to use these drugs carefully. In the present retrospective study, the use of cefoxitin, cefovecin and enrofloxacin was analyzed in hospitalized animals in the “Hospital Escolar – Faculdade de Medicina Veterinária” between March 1st 2011 and March 1st 2012. 420 occurrences were recorded, in 67.14% of which cefoxitin was administered, 3.10% cefovecin and 29.76% enrofloxacin. These antibiotics have been used in a higher percentage in locomotor/skin surgeries and in a lower percentage in respiratory surgeries. In general, the usage of these drugs was reasonable, although in some cases there was no diagnosis, which highlights the antibiotic resistance problematic. Susceptibility tests were only performed in 15 cases. Thus, we think that it would be important that updated database lists should exist and be available to all the professionals which would allow a more conscious and careful usage of antibiotics in Veterinary Medicine, as well as investing in diagnostic techniques and owner awareness in order to avoid ineffective treatments, which can put the animal's life at risk.

Key-words: antibiotherapy, cefovecin, cefoxitin, enrofloxacin, resistance.

I – Estágio curricular do Mestrado Integrado de Medicina Veterinária	1
II – Revisão bibliográfica	5
1 - Antibioterapia na Clínica de Animais de Companhia	5
1.1 - Etiologia das infecções bacterianas em CAC	5
1.2 - Farmacologia geral dos ABs	8
1.3 - Antibioterapia empírica ou baseada em testes de sensibilidade a antibióticos?	11
1.3.1 – Susceptibilidade bacteriana aos ABs	13
1.4 – Resistências aos antibióticos	15
1.5 – Um Mundo, uma Saúde	18
2 – Fármacos antimicrobianos	23
2.1 – Cefalosporinas	24
2.1.1 – Generalidades	24
2.1.2 – Farmacodinâmica	25
2.1.3 - Farmacocinética	26
2.1.4 – Formas de resistência	26
2.1.5 – Cefoxitina	27
2.1.5.1 – Espectro de acção e utilização terapêutica recomendada	28
2.1.5.2 – Efeitos secundários e contra-indicações	28
2.1.6 – Cefovecina	28
2.1.6.1 – Espectro de acção e utilização terapêutica recomendada	29
2.1.6.2 – Efeitos secundários e contra-indicações	30
2.2 – Fluoroquinolonas	31
2.2.1 – Generalidades	31
2.2.2 – Farmacodinâmica	31
2.2.3 – Farmacocinética	32
2.2.4 – Formas de resistência	33
2.2.5 – Enrofloxacin	34
2.2.5.1 – Espectro de acção e utilização terapêutica recomendada	35
2.2.5.2 – Efeitos secundários e contra-indicações	35
III – Estudo retrospectivo	37
1 – Objectivos	37
2 – Material e métodos	37
3 – Resultados	38
4 – Discussão	45
5 – Conclusão	53
IV – Bibliografia	55

Lista de figuras

Fig. 1 – Diferenças estruturais entre bactérias gram negativas e gram positivas (adaptado de Kango, 2010)	6
Fig. 2 – Mecanismos de acção dos ABs (adaptado de Singh & Barrett, 2006)	9
Fig. 3 – Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos indicadores da eficácia dos ABs (adaptado de Bambeke, Barcia-Macay, Lemaire & Tulkens, 2006).	10
Fig. 4 – Transferência de informação genética entre bactérias: transformação (A), transdução (B) e conjugação (C) (adaptado de Holmes & Jobling, 1996)	17
Fig. 5 – Possíveis meios de transmissão de bactérias resistentes entre o Homem e os animais (adaptado de FVE, 1999)	19
Fig. 6 – Principais mecanismos de resistência bacteriana aos ABs β -lactâmicos (adaptado de Yoneyama & Katsumata, 2006)	27
Fig. 7 – Fórmula estrutural da cefoxitina (Jitendra, Murthy, Ryali, Venkata & Nagaraju, 2011)	28
Fig. 8 – Fórmula estrutural da cefovecina (Stegemann, Sherington & Blanchflower, 2006b)	29
Fig. 9 – Fórmula estrutural da enrofloxacin e da ciprofloxacin (adaptado de Cester & Toutain, 1997)	34

Lista de gráficos

Gráfico 1 – Frequência relativa da utilização dos ABs em estudo nos grupos de afecções considerados (n=420)	40
Gráfico 2 – Associação entre cada um dos ABs em estudo e os grupos de afecções, em percentagem	41
Gráfico 3 – Distribuição da idade dos animais, de acordo com o AB em estudo	44

Lista de tabelas

Tabela 1 – ABs indicados para a terapêutica de infecções na CAC (adaptado de Papich, 2010)	13
Tabela 2 – Frequência relativa das espécies canina (canídeos) e felina (felídeos) incluídas no presente estudo (n=420).	38
Tabela 3 – Frequência relativa do sexo, masculino e feminino, dos animais incluídos no presente estudo (n=420).	38
Tabela 4 - Frequência relativa das espécies canina (canídeos) e felina (felídeos) às quais se administrou cefovecina, cefoxitina e enrofloxacin.	38
Tabela 5 – Frequência relativa de utilização de cada um dos ABs em estudo (n=420)	39
Tabela 6 – Resultados obtidos, em percentagem, nos casos em que se realizou TSA (n=15)	39
Tabela 7 - Frequência relativa da associação entre cada um dos ABs em estudo e os grupos de afecções (n=420).	41
Tabela 8 – Frequência relativa dos casos de utilização única e de administração concomitante de AMC, consoante o AB em estudo (n=420).	41
Tabela 9 – Frequência relativa dos casos de utilização única e de administração concomitante de ampicilina, consoante o AB em estudo (n=420).	42
Tabela 10 – Frequência relativa dos casos de utilização única e de administração concomitante de metronidazol, consoante o AB em estudo (n=420).	42
Tabela 11 – Frequência relativa dos casos de utilização única e de administração concomitante de cefoxitina, consoante o AB em estudo (n=420).	42
Tabela 12 – Frequência relativa dos casos de utilização única e de administração concomitante de enrofloxacin, consoante o AB em estudo (n=420).	43
Tabela 13 – Frequência relativa da associação entre os grupos de afecções e a utilização, ou não, de vários ABs (n=420).	43

Lista de abreviaturas

AB – Antibiótico
ABs – Antibióticos
ADN – Ácido Desoxirribonucleico
AINES – Anti-inflamatórios não esteróides
AL – Aparelho locomotor
AMC – Amoxicilina e ácido clavulânico
ARN – Ácido Ribonucleico
AUC – Área sob a curva concentração-tempo
CAC – Clínica de Animais de Companhia
C_{max} – Concentração máxima
CMI – Concentração Mínima Inibitória
Cx – Cirurgia
Fig. – Figura
FMV – Faculdade de Medicina Veterinária
FVE – Federation of Veterinary of Europe
EMA e EMEA – European Medicines Agency
IFAH – International Federation for Animal Health Europe
IM – Intramuscular
IV – Intravenosa
MH – Medicina Humana
MRSA – *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina
MV – Medicina Veterinária
MMVet – Médico Veterinário
PO – *per os*
SC – Subcutânea
SVA – Swedish Veterinary Association
TGI – Tracto gastrointestinal
TR – Tracto respiratório
TSA – Teste de Sensibilidade a Antibióticos
TUG – Tracto urogenital
UE – União Europeia
USPC – The United States Pharmacopeial Convention
UTL – Universidade Técnica de Lisboa
WHO – *World Health Organization*

I – Estágio curricular do Mestrado Integrado de Medicina Veterinária

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MV) foi realizado na área de clínica e cirurgia (cx) de pequenos animais, no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) – Universidade Técnica de Lisboa (UTL), tendo tido a duração de 6 meses, com início a 1 de Setembro de 2011 e término a 29 de Fevereiro de 2012. Durante este período, foram aprofundadas áreas diversas da clínica e cirurgias de animais de companhia, nomeadamente a medicina interna, a imagiologia, a cirurgias e o internamento.

Na medicina interna (cerca de 464 horas, com horário das 9-17h ou das 13-21h, durante os meses de Setembro, Outubro e Dezembro de 2011 e Janeiro de 2012), foram acompanhadas primeiras consultas, consultas de rotina, consultas de acompanhamento, casos de referência e urgências.

Assistiu-se a consultas das mais variadas áreas, como por exemplo dermatologia, endocrinologia, cardiologia, ortopedia, neurologia, gastroenterologia, oftalmologia, oncologia, reprodução e obstetrícia, doenças infecciosas, entre outras. Foi proporcionado um maior contacto com técnicas de apoio a diagnóstico como o electrocardiograma, interpretação de hemogramas e análises bioquímicas, citologias (auriculares, vaginais, oro-faríngeas, ...) e biópsias.

Foi possível colaborar com os Médicos Veterinários (MVet), ajudando na elaboração da anamnese, realização de exame físico, colheita de sangue, urina (livre ou por algaliação), fezes e líquido sinovial. Houve também discussão de casos com os MVet, de forma a entender tratamentos estipulados e outras alternativas possíveis para cada caso, assim como perceber a necessidade de acompanhamento dos animais em cada situação específica, para avaliação frequente de parâmetros relevantes para a sua condição clínica.

Foi aperfeiçoada a postura necessária em ambiente hospitalar, com uma equipa multidisciplinar que engloba auxiliares, enfermeiros, MVet e pessoal técnico. Foi também possível interagir com os donos e vários tipos de animais (principalmente canídeos e felídeos, mas também novos animais de companhia – répteis, aves e pequenos mamíferos), o que se revelou uma preparação importante para a futura actividade profissional.

Na imagiologia (aproximadamente 175 horas, com horário das 9-17h ou 13-21h, nos meses Outubro e Dezembro 2011 e Janeiro 2012), que se dividiu entre radiologia, tomografia axial computadorizada, endoscopia e ecografia, foi dada especial ênfase à ecografia abdominal, havendo a possibilidade de treinar as mesmas nos casos da clínica real, assim como também foi dada a oportunidade de realização de cistocenteses e de discussão dos casos clínicos, correlacionando as imagens ecográficas com os sinais físicos, outros exames a realizar e com o tratamento a implementar. Observaram-se ecocardiografias e citologias hepáticas ecoguiadas. Foram acompanhadas diversas sessões de endoscopia, tanto alta

(gastroscoopia) como baixa (colonoscopia). Desta forma, entendeu-se a essência desta técnica, compreendendo as vantagens e desvantagens, assim como os cuidados necessários antes e depois da intervenção, que a ela estão associados. Em qualquer uma das áreas da imagiologia, foi possível discutir os resultados obtidos nos exames complementares e relacioná-los com o quadro clínico dos animais e consequente diagnóstico.

No que respeita à cirurgia (aproximadamente 336 horas, com horário das 9h-17h, realizadas nos meses de Novembro de 2011 e Fevereiro de 2012), praticaram-se suturas em todo o tipo de cirurgias de tecidos moles (por exemplo, mastectomias, esplenectomias, excisão de nódulos, enterectomias, gastrotomias, colocação de tubos naso-esofágicos,...). Foram realizadas, sempre com ajuda e supervisão de um cirurgião, cirurgias mais simples como ovariohisterectomias, castrações e destartarizações. Foram ainda acompanhadas cirurgias ortopédicas, por exemplo amputações, recessões da cabeça do fémur e resolução de fracturas e hérnias discais. Foi possível observar outro tipo de cirurgias, como de oftalmologia (por exemplo, resolução de cataratas, remoção de nódulos e enucleação do globo ocular) ou em novos animais de companhia (por exemplo, resolução de fracturas em chinchilas e remoção de dentes incisivos em coelhos).

Na anestesia, aprofundou-se o conhecimento acerca dos vários anestésicos e protocolos anestésicos, sendo sempre feita uma monitorização minuciosa dos animais durante as cirurgias, com atenção a parâmetros como o tipo e taxa de fluidoterapia a implementar, temperatura, frequências cardíaca e respiratória e reflexos oculares. Houve também oportunidade de executar cateterizações endovenosas e colocação de tubos traqueais e, pontualmente, facultou-se auxílio durante as transfusões sanguíneas em tempo cirúrgico.

Sempre que possível, foram realizados pensos e executadas remoções de suturas de pele, tendo-se feito acompanhamento pós-cirúrgico dos pacientes. Realizaram-se discussões de casos cirúrgicos, tentando-se perceber qual o tratamento pré e pós cirúrgico mais adequado, assim como a técnica de cirurgias mais correcta para cada caso específico. Houve também a oportunidade de simular situações de emergência em cirurgias, de forma a existir uma melhor preparação para exercer a profissão médico-veterinária.

Durante o período de acompanhamento do internamento (cerca de 516 horas, com horário das 9h-9h e descanso no dia subsequente, divididas durante os 6 meses de estágio), foram prestados serviços de cuidados intensivos, assim como apoio pós-cirúrgico ou tratamentos/exames de rotina (por exemplo, tomografias axial computadorizadas, radiografias nas quais foi necessário recorrer a anestesia, fluidoterapia e curvas de glicémia durante 12h ou 24h).

No internamento, aperfeiçoou-se a técnica de colheita de sangue e colocação de cateteres, assim como se desenvolveram práticas de resolução dos problemas mais comuns em internamento. Além da administração de medicações, foram realizadas monitorizações ao

longo das 24h, assim como se passeou, alimentou e abeberou os animais, tendo sempre em atenção a ingestão ou não de comida e água. Teve-se contacto tanto com a realidade do internamento geral como do internamento de doenças infecciosas, principalmente aquando de situações de parvovirose e leptospirose.

Acompanharam-se os casos, com discussão dos mesmos, tendo-se uma maior compreensão acerca da utilização de vários fármacos, assim como da interpretação de exames complementares, principalmente análises bioquímicas e hemogramas.

Esclareceu-se o uso correcto de diferentes tipos de soros e suplementações, e ainda das taxas de fluidoterapia. Nos casos em que houve transfusões sanguíneas, foram realizadas as devidas monitorizações, nos tempos adequados ao procedimento.

Foi possível aprender a fazer gestão de esforço durante as 24h de trabalho, assim como organização de trabalho de equipa, com enfermeiros, auxiliares e MVet, algo que se mostra muito importante para a futura profissão na área de clínica. Além disso, não menos importante, houve um grande contacto com os donos durante o horário de visitas, onde se aperfeiçoou a relação a ter com estes, seleccionando-se a informação relevante a transmitir e o tipo de linguagem adequada para uma comunicação clara e eficaz.

Muito resumidamente, durante os 6 meses de estágio, aperfeiçoaram-se técnicas práticas, principalmente de colheita de sangue, colocação de cateteres e tubos traqueais, suturas, ecografia abdominal, cistocentese e cirurgias de tecidos moles. Além disto, consolidaram-se os conhecimentos teóricos recebidos ao longo dos 5 anos de curso e adquiriu-se mais autonomia e capacidade de lidar com clientes durante as consultas, assim como maior aptidão para trabalhar, numa equipa multidisciplinar, durante situações críticas e de emergência, com elevado grau de exigência física e mental. Tendo em conta o trabalho desenvolvido, penso que houve uma óptima preparação para ser possível exercer a actividade médico-veterinária com ética, rigor, profissionalismo e responsabilidade, sabendo trabalhar em equipa e, tendo em conta a dinâmica e avanço constante da Medicina Veterinária, estando receptível a uma aprendizagem e actualização contínuas.

1 – Antibioterapia na Clínica de Animais de Companhia

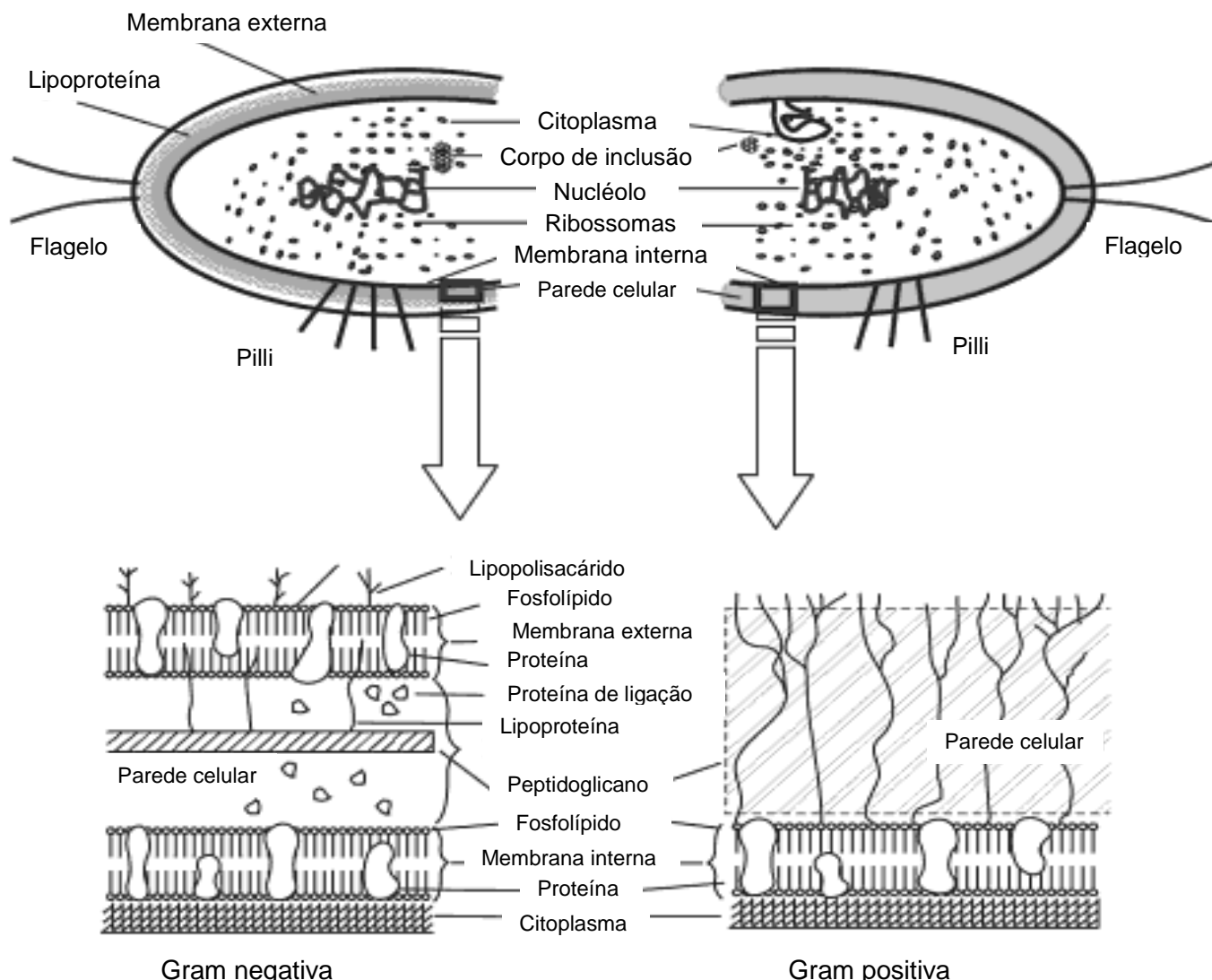
Ao longo dos 6 meses de estágio, foi notório o papel da antibioterapia na clínica de animais de companhia (CAC), principalmente tendo em conta o elevado número de casos associados a infecções bacterianas. Em qualquer uma das áreas abrangidas na CAC, uma grande percentagem de afecções encontra-se associada a infecções bacterianas, primárias ou secundárias. Além disso, há uma grande preocupação na prevenção de infecções, sobretudo na área da cirurgias, pelo que a antibioterapia se tem vindo a tornar prática corrente em Medicina Veterinária (MV).

Desta forma, torna-se importante tentar compreender melhor a dinâmica da terapêutica com fármacos antimicrobianos, assim como interiorizar e esclarecer quais as precauções que se devem ter ao recorrer à antibioterapia.

1.1 – Etiologia das infecções bacterianas em CAC

As bactérias, amplamente relacionadas com a prática clínica, podem ser classificadas com base nas suas propriedades (gram negativas ou gram positivas) (figura [fig.] 1) ou de acordo com o ambiente em que se multiplicam (aeróbias, anaeróbias e anaeróbias facultativas) (Maddison, 2009). Através de uma combinação destes factores, Maddison (2009) sugere que as bactérias sejam agrupadas em gram positivas aeróbias, gram negativas aeróbias, anaeróbias (gram negativas e gram positivas) e estafilococos produtores de penicilinases. Segundo Maddison (2009), esta é uma forma mais prática de agrupamento, visto que há diferenças significativas entre a sensibilidade aos antimicrobianos por parte de bactérias aeróbias gram negativas e aeróbias gram positivas, enquanto estas diferenças são exíguas no caso de bactérias anaeróbias.

Fig. 1 – Diferenças estruturais entre bactérias gram negativas e gram positivas (adaptado de Kango, 2010).



Ao longo dos vários anos, identificaram-se determinadas infecções bacterianas, que mais frequentemente ocorrem em CAC. Segundo a Swedish Veterinary Association (SVA) (2009), as alterações de pele são bastante vulgares nos cães (mais raras nos gatos), estando cerca de 25% associadas a infecções bacterianas. Já nas infecções de feridas traumáticas ou abscessos, os microrganismos mais encontrados são *Streptococcus* spp., *Pasteurella* spp. e *Corynebacterium* spp. (Maddison, 2009; SVA, 2009). Além disto, tendo em conta o acto de lambar, tanto em cães como em gatos, também é frequente encontrar bactérias da microbiota oral. No pioderma, a bactéria mais comum é o *Staphylococcus pseudintermedius* que, além de pertencer à microbiota normal da pele, também está presente na mucosa labial e nasal (Papich, 2010). Nesta afecção, também é possível identificar *Staphylococcus aureus*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. De acordo com Stegemann et al. (2006a), as infecções dermatológicas dos gatos envolvem *Pasteurella*

multocida e bactérias anaeróbias como *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. e *Clostridium* spp.. Papich (2010) defende que, tanto nos cães como nos gatos, é possível encontrar, em infecções de pele e tecidos moles, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. multocida*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp. e *Enterococcus* spp..

No ouvido, é bastante usual a ocorrência de otite, associada a *S. pseudointermedius*, *P. aeruginosa*, *E. coli* e *Klebsiella* spp., além de outros microrganismos que não bactérias (Maddison, 2009; SVA, 2009).

Já no tracto urinário, e segundo a SVA (2009), há nove espécies de bactérias que são responsáveis por 95% das infecções: *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., enterococci, staphylococci, *Pseudomonas* spp., *Mycoplasma* spp. e *Enterobacter* spp.. Para além destas, nos gatos, pode ainda estar envolvida a bactéria *P. multocida* (Stegemann et al., 2006a). Num estudo de Féria (2001), realizado em canídeos, cerca de 92% dos animais apresentava infecção do tracto urinário por uma única espécie bacteriana, enquanto que as infecções por duas espécies bacterianas corresponderam a 8% dos casos. Ainda neste estudo, cinco espécies bacterianas foram responsáveis por 87% dos casos, sendo elas *E. coli* (43%), *P. mirabilis* (27%), *Staphylococcus intermedius* (13%), *Enterococcus faecalis* (2%) e *P. aeruginosa* (2%).

Os microrganismos mais frequentes nas infecções do tracto reprodutivo são bactérias comumente encontradas no intestino e ânus, assim como na vulva, em fêmeas. Sendo assim, pode-se identificar *E. coli*, *Pasteurela* spp., streptococci, staphylococci, *Bacteroides* spp. e *Fusobacterium* spp. (SVA, 2009).

As principais bactérias relacionadas com alterações das vias respiratórias inferiores são, segundo SVA (2009), *Pasteurela* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. e *Bordetella bronchiseptica*. Contudo, nos casos de pneumonia também podem ser isolados microrganismos oportunistas, como *E. coli*. Segundo Quimby e Lappin (2010), nos gatos, as infecções das vias respiratórias superiores estão associadas a *B. bronchiseptica*, *Chlamydophyla felis* e *Mycoplasma* spp..

A gastroenterite é, muitas vezes, causada por staphylococci, enterococci, *E. coli* e *Proteus* spp., assim como pelas espécies anaeróbias Clostridia e *Bacteroides* spp.. Na prática clínica, podem ainda surgir enterites bacterianas específicas, por exemplo, devidas a *Campylobacter* spp., *Salmonella thypimurium*, *Clostridium perfringens* e *E. coli* (Batt, 2009; SVA, 2009).

Nas colecistites ou colangites, em cães, são, frequentemente, identificadas *E. coli* e *Salmonella* spp.. Já nos gatos, são mais comuns as bactérias coliformes (Maddison, 2009).

Como se conclui, uma parte importante das afecções em CAC é devida a bactérias. Sendo assim, é necessário conhecer bem os fármacos antimicrobianos, quer a nível bioquímico quer a nível da sua própria utilização, com consciência dos seus riscos e benefícios, de forma a obter os melhores resultados possíveis na terapêutica instituída.

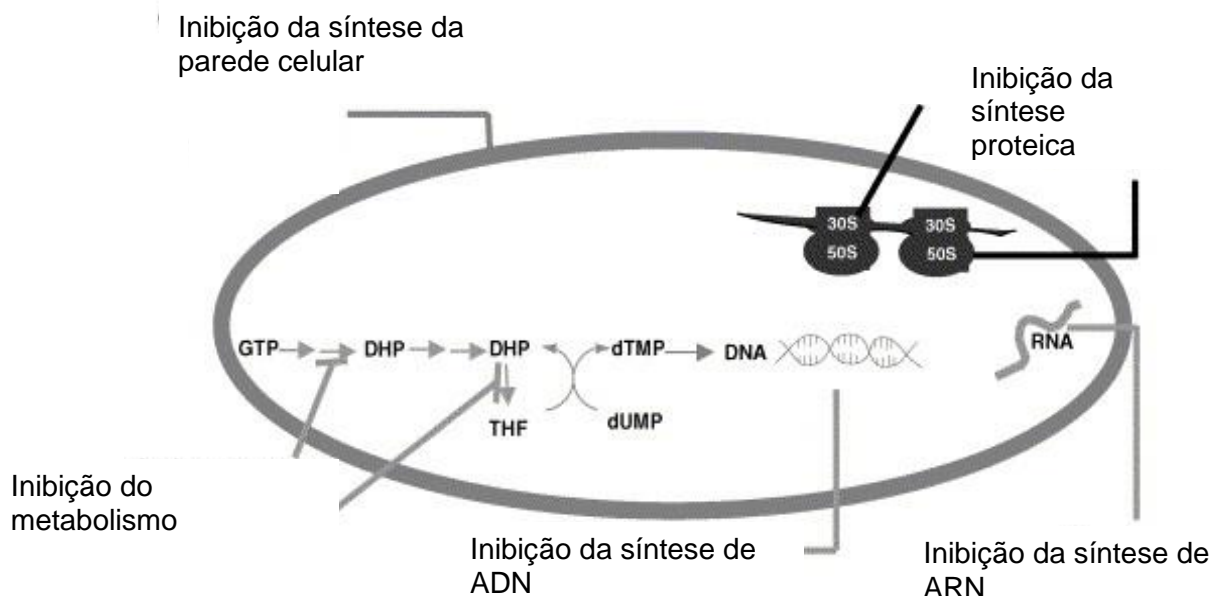
1.2 – Farmacologia geral dos ABs

O desenvolvimento dos ABs surgiu em 1928, com a descoberta ocasional da Penicilina, por Fleming, que noticiou que o crescimento de *S. aureus* era inibido numa zona contaminada por um fungo do género *Penicillium* (Saga & Yamaguchi, 2009). De acordo com Powers (2004) e Saga e Yamaguchi (2009), nos 30 anos seguintes à introdução das sulfonamidas (1935) e da penicilina (1941), foi descoberta uma grande quantidade de ABs, como os aminoglicosídeos (1944), cloranfenicol (1949), tetraciclina (1950), macrólidos (1952), nitromidazol (1959) e quinolonas (1962). Mais recentemente, foram introduzidas no mercado as oxazolidonas (2000) e os lipopeptídeos, em 2003 (Powers, 2004). Segundo a European Medicines Agency (EMA) (1999), desde os anos 50 que, paralelamente à utilização de ABs no controlo de infecções bacterianas no Homem, se tem recorrido a estes fármacos em MV, tanto para animais de produção como para animais de companhia.

Os ABs podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de acção, com o modo pelo qual suprimem o crescimento bacteriano e com o seu espectro de acção (Maddison, 2009). De acordo com o mecanismo de acção (fig. 2), os ABs podem ser considerados inibidores da síntese da parede celular, inibidores da síntese proteica (ao nível das subunidades 50S ou 30S do ribossoma), inibidores da função da membrana citoplasmática, inibidores da síntese de ácidos nucleicos (ácido desoxirribonucleico [ADN] e ácido ribonucleico [ARN]) ou inibidores das vias metabólicas (Tenover, 2006; Albarellos & Landoni, 2009; Maddison, 2009).

No grupo dos antimicrobianos inibidores da síntese da parede celular, incluem-se as penicilinas, as cefalosporinas e a vancomicina. No grupo dos ABs inibidores da síntese proteica incluem-se os aminoglicosídeos, o cloranfenicol, os macrólidos, as lincomicinas e as tetraciclina (Einstein et al. 1994; Botana et al., 2002; Tenover, 2006). As polimixinas pertencem aos ABs inibidores da função da membrana citoplasmática, enquanto as fluoroquinolonas e a rifampicina são inibidores da síntese dos ácidos nucleicos. Finalmente, as sulfonamidas e os análogos do ácido fólico são ABs que actuam através da inibição das vias metabólicas (Tenover, 2006).

Fig. 2 – Mecanismos de acção dos ABs (adaptado de Singh & Barrett, 2006).

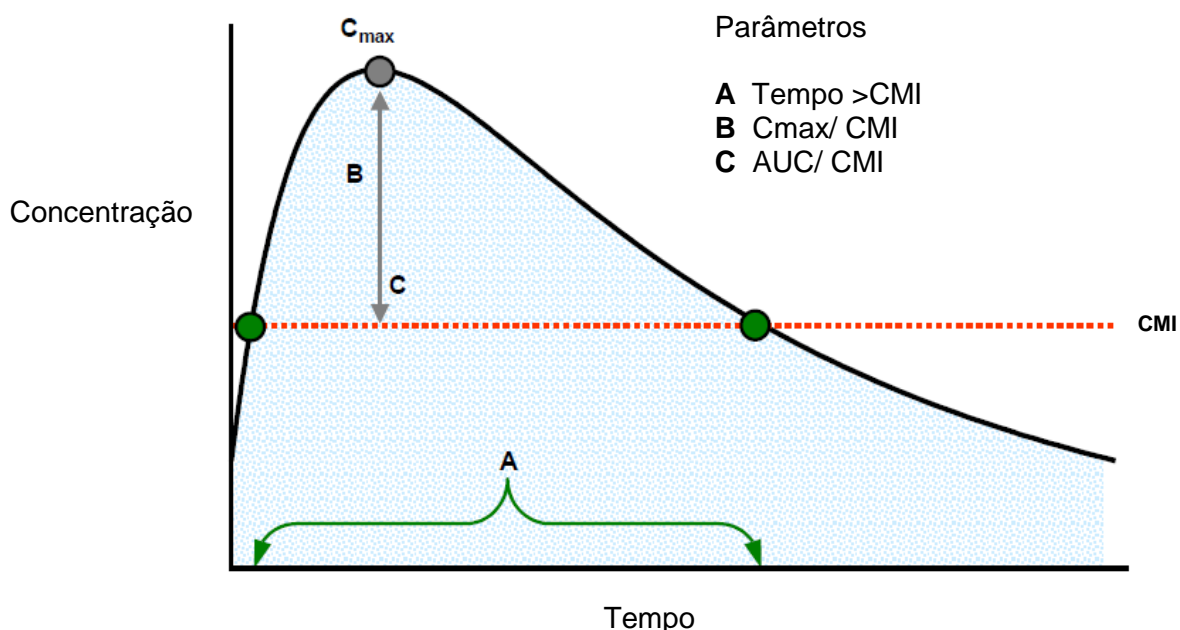


Se a classificação for feita mediante o modo de supressão do crescimento bacteriano, estes fármacos podem ser considerados bacteriostáticos ou bactericidas.

Os ABs bacteriostáticos, como as tetraciclínas e sulfonamidas, inibem temporariamente o crescimento do microrganismo, sendo os seus efeitos reversíveis aquando do término do tratamento (Maddison, 2009). Para que este tipo de AB seja eficaz, é necessário que a sua concentração no local de infecção alcance concentrações acima da concentração mínima inibitória (CMI) estipulada (Maddison, 2009).

Os fármacos bactericidas, como é o caso das penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, provocam a morte dos microrganismos, sendo preferidos em infecções que não se conseguem controlar ou erradicar através de mecanismos associados aos hospedeiros, devido ao local de infecção ou a fraca imunocompetência (Maddison, 2009). Estes ABs podem ainda ser divididos em bactericidas tempo ou concentração dependentes. Os fármacos tempo-dependentes (cefalosporinas e penicilinas, por exemplo) são bactericidas lentos e os níveis plasmáticos de AB devem estar acima da CMI o máximo de tempo possível durante cada período de 24h, não havendo qualquer vantagem em alcançar concentrações plasmáticas duas a quatro vezes mais elevadas que a CMI (Maddison, 2009; SVA, 2009) (fig. 3). Quando considerados concentração-dependentes, como é o caso das fluoroquinolonas, a razão entre a concentração máxima (C_{max}) alcançada e a CMI e entre a área sob a curva (AUC) e a CMI prevêem o sucesso da antibioterapia. Desta forma, quanto maior o pico de concentração plasmática, maior o número de microrganismos alvo atingidos e maior o efeito pós-antibiótico associado ao fármaco (Maddison, 2009) (fig. 3).

Fig. 3 – Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos indicadores da eficácia dos ABs (adaptado de Bambeke, Barcia-Macay, Lemaire & Tulkens, 2006).



A – Tempo durante o qual a concentração de AB se mantém acima da CMI.
 B – Razão entre a C_{max} do AB e a CMI.
 C – Razão entre a AUC e a CMI.

Na área da antibioterapia é fundamental adquirir e compreender alguns conceitos, fulcrais para a instituição de uma terapêutica eficaz e para um maior entendimento do dinamismo dos ABs. A farmacocinética descreve a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos ABs, apesar de haver uma variação entre diferentes espécies e até entre indivíduos (SVA, 2009). De forma a descrever a distribuição dos fármacos no organismo, utiliza-se o volume de distribuição, expresso em L/kg. No caso do volume de distribuição ser menor que 0.5 L/kg, a substância, muito provavelmente, distribui-se no espaço extracelular, que é onde a maioria dos microrganismos patogénicos se encontra; se o volume de distribuição for maior que 1 L/kg, o fármaco atravessa as membranas biológicas e distribui-se amplamente nos tecidos, resultando em concentrações intracelulares elevadas (SVA, 2009). Por sua vez, a farmacodinâmica corresponde ao estudo dos mecanismos de acção dos fármacos e da resposta do organismo à actividade dos mesmos (SVA, 2009).

Em antibioterapia, a primeira coisa a fazer é confirmar a necessidade, ou não, da utilização de ABs (Boothe, 2006). Apesar de serem considerados uma classe de fármacos relativamente segura, há que ter em mente a problemática das resistências, o risco de “super-infecções” e os custos associados ao tratamento, o que remete para uma análise cuidada do caso clínico, de forma a ser tomada uma decisão ponderada quanto à instituição da terapêutica antibiótica (Boothe, 2006).

O uso prudente de ABs pode maximizar a eficácia da terapêutica instituída e, por isso, há uma série de princípios que optimizam a utilização de ABs (Federation of Veterinary of Europe [FVE], 1999). Um factor importante em antibioterapia é a escolha adequada do AB, que deve ser baseada, segundo a FVE (1999), num diagnóstico correcto, no conhecimento dos medicamentos aprovados para a espécie em questão, no conhecimento da eficácia obtida em ensaios fiáveis, na identificação dos microrganismos envolvidos, na farmacocinética e farmacodinâmica do AB, no estado do sistema imunitário do animal, no espectro de acção e nas interações medicamentosas (FVE, 1999; SVA, 2009). Outro princípio da boa utilização de ABs é o uso do fármaco certo, devendo ser cumpridas as doses recomendadas, assim como a via de administração, sendo prioritário evitar doses sub-terapêuticas (FVE, 1999). É ainda de salientar a importância da duração do tratamento, para que este não seja demasiado curto ou prolongado (FVE, 1999).

A antibioterapia pode ficar comprometida devido a vários factores, entre eles a sensibilidade bacteriana, a distribuição do fármaco até ao local de infecção e as condições do ambiente circundante à infecção (Maddison, 2009). Quanto à sensibilidade, deve-se ter em atenção que se as bactérias são resistentes em ensaios *in vitro*, então, muito provavelmente, também o vão ser *in vivo*; no entanto, o facto de a bactéria ser sensível nos ensaios *in vitro* não é, por si só, indicativo de eficácia a 100% *in vivo*, devendo-se ter em conta todos os outros factores que influenciam a eficácia da terapêutica (Maddison, 2009). A distribuição do fármaco é também reconhecida como fase farmacocinética e, para ser efectivo, um AB deve atingir o local de infecção em concentrações e espaço de tempo adequados, entrando em contacto com o microrganismo alvo, o que pode não acontecer, por exemplo, em locais com a vascularização comprometida (Maddison, 2009). O ambiente circundante à infecção é bastante importante porque, por exemplo, no caso de abscessos, edema ou necrose, pode verificar-se uma restrição no acesso de AB ao local de infecção, limitando assim o efeito do mesmo.

1.3 – Antibioterapia empírica ou baseada em testes de sensibilidade a antibióticos?

Segundo Boothe (2006), um passo importante da antibioterapia é a identificação do microrganismo alvo. A selecção do AB pode ser feita empiricamente, ou seja, baseada na história clínica, não havendo informação fidedigna acerca da identificação e susceptibilidade do microrganismo, o que aumenta o risco de falha terapêutica (Boothe, 2006; Morais, 2011). De facto, o local de infecção pode ajudar a estreitar o espectro de microrganismos, pois alguns são mais propensos a actuar em determinados sistemas que outros; por exemplo, nos tractos urinário e genital é mais comum a infecção por gram-negativos aeróbios, numa fase inicial e, posteriormente, anaeróbios (Boothe, 2006). No entanto, muitos dos

microrganismos considerados patogênicos fazem parte da microbiota comensal, como *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *S. intermedius* (Boothe, 2006). Moraes (2011) defende que os ABs de eleição para o tratamento de infecções urinárias são amoxicilina com ácido clavulânico e cefalosporinas, havendo ainda a opção pelas sulfonamidas, fluoroquinolonas e tetraciclina; para o tratamento de prostatites, o autor recomenda sulfonamidas e enrofloxacin e, como alternativa, a doxiciclina e a eritromicina (apenas para gram-positivas). No caso de pneumonia, os ABs de escolha são as fluoroquinolonas e a associação amoxicilina com ácido clavulânico, podendo optar-se por cefalosporinas, aminoglicosídeos, sulfonamidas e clindamicina; para infecções do sistema nervoso central, aconselha-se o recurso a sulfonamidas e enrofloxacin ou, como alternativa, metronidazol, doxiciclina e ceftriaxone (Moraes, 2011). Aquando de infecções de pele, Moraes (2011) refere a utilização da associação de cefalosporinas com fluoroquinolonas ou amoxicilina com clavunato e fluoroquinolonas, apesar de ser também opção a utilização de cefalosporinas de segunda ou terceira geração, aminoglicosídeos e clindamicina. No entanto, segundo Kawakami et al. (2010), apesar das cefalosporinas serem a primeira escolha para o tratamento do pioderma canino, é frequente a ocorrência de resistências no caso de infecções por staphylococci. Papich (2010) compilou os fármacos de escolha na antibioterapia empírica dos diferentes sistemas (tabela 1). No entanto, apesar de frequentemente se recorrer à antibioterapia empírica, são necessárias ferramentas que tornem a escolha de ABs mais adequada e ajustada.

Tabela 1 – ABs indicados para a terapêutica de infecções na CAC (adaptado de Papich, 2010)

Local de infecção	ABs de primeira escolha	ABs alternativos
Pele	Amoxicilina e Ácido Clavulânico Cefalosporinas	Trimetoprim e Sulfonamidas Fluoroquinolonas Clindamicina ou Cloranfenicol
Tracto urinário	Cefalosporinas Amoxicilina ou Ampicilina Amoxicilina e Ácido Clavulânico	Trimetoprim e Sulfonamidas Fluoroquinolonas Tetraciclina
Tracto respiratório	Amoxicilina e Ácido Clavulânico Fluoroquinolonas Cefalosporinas	Macrólidos Aminoglicosídeos Clindamicina Cloranfenicol Cefalosporinas (2ª ou 3ª geração)
Septicémia	Amoxicilina e Ácido Clavulânico Cefalosporinas Fluoroquinolonas	Aminoglicosídeos Cefalosporinas (2ª ou 3ª geração)
Ossos e articulações	Cefalosporinas Amoxicilina e Ácido Clavulânico	Trimetoprim e Sulfonamidas Clindamicina Cefalosporinas (2ª ou 3ª geração) Fluoroquinolonas
Patógenos intracelulares	Doxiciclina Fluoroquinolonas	Azitromicina Clindamicina

1.3.1 – Susceptibilidade bacteriana aos ABs

Actualmente, há uma grande variedade de técnicas que podem ser utilizadas para medir, *in vitro*, a susceptibilidade bacteriana aos ABs (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005). Consoante o seu princípio de acção, os testes de susceptibilidade bacteriana podem dividir-se em testes de difusão (Stokes e Kirby-Bauer), de diluição (CMI em agar ou em meio líquido Broth) ou testes de difusão-diluição (Teste-E) (Lalitha, 2004).

Os resultados do TSA podem ser influenciados por vários factores, entre eles o pH, a relação entre o meio utilizado e o microrganismo a estudar, a variação de cátions divalentes e níveis elevados de timidina (Lalitha, 2004).

Segundo Lalitha (2004), o método em discos de difusão é o mais prático e utilizado nos laboratórios, sendo o meio mais usado o Müller-Hinton Agar. Neste método, quando as bactérias são susceptíveis, são observáveis halos de inibição do crescimento bacteriano, que correspondem a zonas ao redor do disco de AB onde o crescimento bacteriano é inibido, sendo o diâmetro dos halos proporcional ao grau de susceptibilidade bacteriana. Através da medição do diâmetro dos halos de inibição, os microrganismos podem ser classificados como resistentes, susceptíveis ou com susceptibilidade intermédia ao AB (Lalitha, 2004). Caso os microrganismos sejam resistentes, prevê-se que o AB não seja clinicamente eficaz, quer porque existem resistências antimicrobianas específicas, quer porque as concentrações atingidas são menores que a CMI respectiva. Se os microrganismos forem classificados como susceptíveis, espera-se um resultado clínico favorável aquando da administração do AB, devido à CMI adequada ao microrganismo em análise (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005). No caso de os microrganismos apresentarem susceptibilidade intermédia, a terapia com a dose padrão não é recomendada, pois é provável que as concentrações atingidas sejam ineficazes. No entanto, o tratamento pode ser eficaz pela administração de doses mais elevadas do que as recomendadas (Papich, 2007).

Os métodos de diluição são usados para determinar a concentração mínima de AB capaz de inibir ou matar os microrganismos. O método de diluição em meio líquido Broth permite testar um pequeno número de isolados, até mesmo um único isolado, tendo ainda a vantagem de poder ser directamente convertido para determinação da concentração mínima bactericida; neste método, a CMI é a menor diluição na qual não se obteve qualquer crescimento bacteriano (turvação no tubo) (Lalitha, 2004). O método de diluição em agar permite testar vários microrganismos na mesma placa, sendo que a concentração de antibiótico que demonstre 99% de inibição é considerada a CMI para o microrganismo em estudo (Lalitha, 2004).

Tendo em conta os métodos disponíveis para determinação da susceptibilidade bacteriana aos ABs, deve-se ponderar a utilização da antibioterapia empírica, mais acessível mas, muitas vezes, menos eficaz, ou, por outro lado, recorrer a técnicas laboratoriais que, apesar de mais dispendiosas, podem contribuir para a diminuição do aparecimento de resistências a ABs.

1.4 – Resistências aos antibióticos

Actualmente, há uma crescente preocupação com o desenvolvimento de resistências microbianas aos antibióticos (van den Bogaard & Stobberingh, 2000; European Centre for Disease Prevention and Control, 2012; European Platform for the Responsible Use of Medicines in Animals, 2012). Estas resistências, que podem ocorrer tanto em bactérias patogénicas como em bactérias da microbiota comensal, aparecem mais frequentemente após a utilização de ABs (van den Bogaard & Stobberingh, 2000), principalmente se estes forem administrados em doses baixas e intermitentes (Aryal, 2001), não significando isto que não possam surgir em animais que nunca foram sujeitos a terapêutica com ABs (Aryal, 2001; Moellering, 2007). Segundo Mateus, Brodbelt e Stärk (2011b) e Moellering (2007), a resistência aos ABs é uma forma de resposta à pressão causada por estes fármacos e à sua utilização em clínica, agricultura e indústria. Apesar de haver uma ampla variação quanto ao grau de resistência, van den Bogaard e Stobberingh (2000) defendem que há algumas bactérias, como as enterobactérias, staphylococci e *Pasteurella* spp., que mais rapidamente se tornam resistentes aos ABs; pelo contrário, o *Clostridium* spp. revela-se menos apto para resistir à acção antibiótica. A resistência bacteriana aos ABs pode ser intrínseca (natural) ou adquirida. No caso da resistência intrínseca, esta é característica da espécie bacteriana, que é homogeneamente resistente a um AB em particular (EMEA, 1999). A resistência adquirida pode ocorrer através de mutações cromossómicas ou através da aquisição de material genético proveniente das diferentes populações bacterianas (EMEA, 1999).

As bactérias estão aptas a transferir genes quer horizontalmente, entre microrganismos contemporâneos, quer verticalmente, entre gerações. Na transferência vertical de informação, destacam-se mutações espontâneas no locus associado à sensibilidade ao AB administrado (Nicholas, 2003). Sendo assim, como as bactérias sensíveis acabam por morrer na presença do AB, promove-se o crescimento dos microrganismos resistentes (FVE, 1999). Os microrganismos podem ser resistentes devido à produção de enzimas específicas, como por exemplo β -lactamases, que inactivam ABs; pode também ocorrer resistência devido à extrusão (pela acção de bombas de efluxo) do AB da célula antes que este atinja o seu local de acção; finalmente, as mutações que ocorrem podem induzir resistência por alterarem a estrutura da parede bacteriana, impedindo-a de conter os locais de ligação utilizados pelos ABs para atingirem os seus locais de acção (Tenover, 2006).

Além das mutações espontâneas, que são mais raras, podem ocorrer resistências que resultam da transferência horizontal de material genético, como transposições, integrões e plasmídeos (FVE, 1999; Kemper, 2008).

Segundo Nicholas (2003), os transposições são pequenos segmentos de ADN que têm capacidade de se mover de um local para outro dentro ou entre cromossomas, e que, nas

bactérias, podem ser transferidos entre plasmídeos ou entre o seu ADN principal; além disso, a principal característica dos transposões é o facto de conterem um ou mais genes além daqueles necessários para a transposição e que, muito frequentemente, conferem resistência a ABs; estes fragmentos, no entanto, não têm a capacidade de se replicar independentemente (EMEA, 1999).

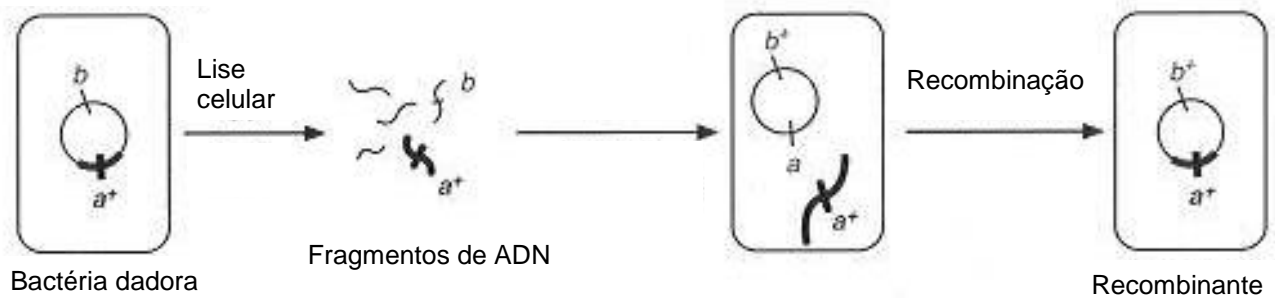
Os integrões podem estar localizados no ADN cromossomal mas, mais frequentemente, estão em plasmídeos ou transposões, estando desprovidos de mobilidade (EMEA, 1999).

De acordo com Nicholas (2003), os plasmídeos correspondem a cadeias duplas de ADN, que podem ter até 500 genes, organizadas de forma circular e com capacidade de replicação. Os plasmídeos são importantes na evolução bacteriana porque afectam a replicação, o metabolismo, a fertilidade bacteriana e a resistência a bacteriocinas, ABs e bacteriófagos, aumentando a possibilidade de sobrevivência e propagação bacteriana (EMEA, 1999).

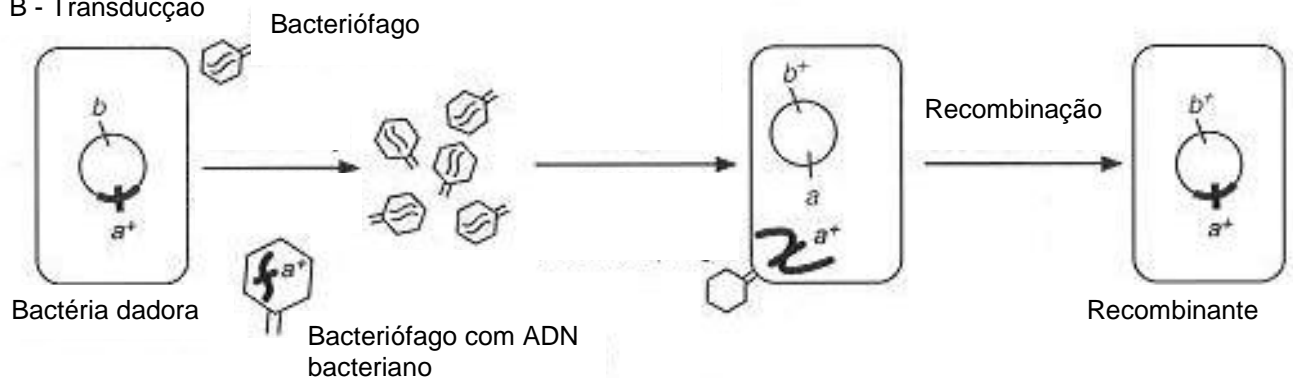
A transferência de informação genética entre bactérias, da mesma espécie ou não, pode ocorrer através de fenómenos de transformação, transdução e conjugação (fig. 4) (Holmes & Jobling, 1996; Tenover, 2006; Merlino & Iredell, 2007). A transformação consiste na incorporação, no genoma, de segmentos de ADN livres no ambiente, provenientes de outra bactéria após a sua lise celular (Nicholas, 2003; Tenover, 2006; Merlino & Iredell, 2007). Na transdução, há transferência de genes entre bactérias através de bacteriófagos (Nicholas, 2003; Tenover, 2006; Merlino & Iredell, 2007); Tenover (2006) defende que a transdução é um evento relativamente raro. Finalmente, a conjugação baseia-se na incorporação de plasmídeos no ADN microbiano (Merlino & Iredell, 2007); a conjugação corresponde à transferência de ADN (plasmídeo) de uma célula para outra, sendo o processo mais importante na transferência horizontal de genes, visto que muitos dos genes relevantes para a resistência a ABs estão localizados em plasmídeos (Nicholas, 2003).

Fig. 4 – Transferência de informação genética entre bactérias: transformação (A), transdução (B) e conjugação (C) (adaptado de Holmes & Jobling, 1996).

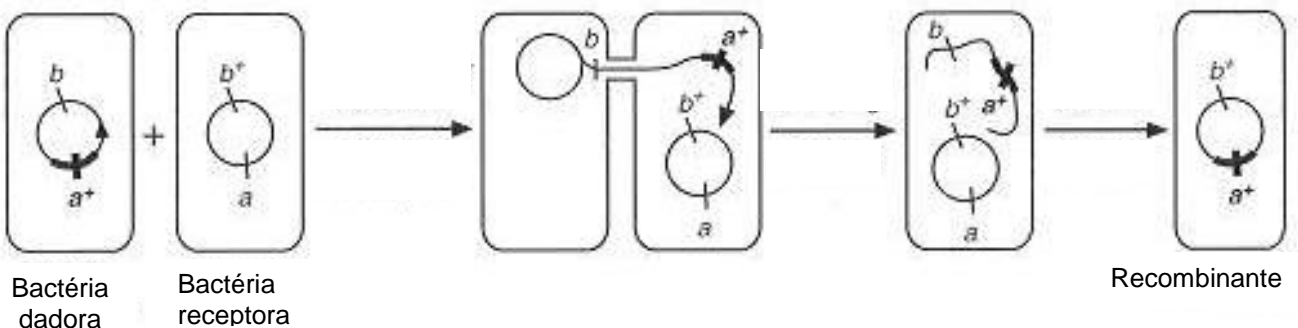
A - Transformação



B - Transdução



C - Conjugação

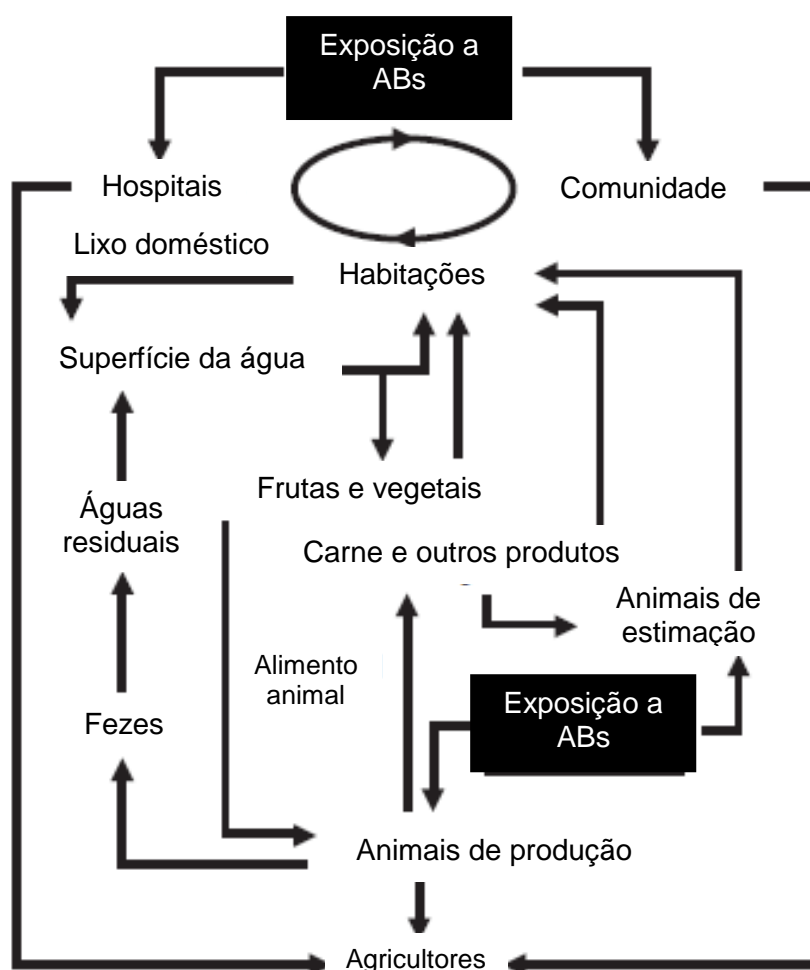


Segundo Aryal (2001), as bactérias resistentes a múltiplos antibióticos possuem o plasmídeo R, havendo risco de transferência deste entre bactérias da mesma família, como *E. coli*, *Salmonella* spp. e *Shigella* spp.. Conforme a EMEA (1999) e Nicholas (2003), os plasmídeos R contêm uma grande quantidade de transposões acumulados, cada um conferindo resistência a um AB. Um caso importante de resistência múltipla é o do *S. aureus* resistente à metilina (MRSA). Estes microrganismos multi-resistentes, independentemente do resultado obtido nos TSA, são sempre resistentes a todos os ABs β -lactâmicos (incluindo as penicilinas), cefalosporinas e carbapenemos (EMEA, 1999).

1.5 – Um Mundo, uma Saúde

A capacidade dos microrganismos adquirirem resistência aos ABs é um fenómeno de importância transversal, sendo um problema tanto em MV como em Medicina Humana (MH). De facto, segundo vários autores, alguns dos surtos de bactérias resistentes em humanos ocorreram no seguimento de uma má utilização de ABs nos animais (Bengtsson, Franklin & Greko, 2006). Por exemplo, são conhecidos casos de serotipos de *Salmonella* com susceptibilidade reduzida a fluoroquinolonas em vários países europeus, como a França, Alemanha, Irlanda, Holanda, Reino Unido e Espanha (World Health Organization [WHO], 2001a). A introdução de fluoroquinolonas na produção de aves, nomeadamente frangos de carne, também contribuiu para um aumento significativo de *Campylobacter jejuni* resistentes, nos animais e no Homem (Kemper, 2008). É de salientar que tanto a *Salmonella* como o *C. jejuni* são agentes que facilmente se transmitem ao Homem, quer por contacto directo com os animais ou com as suas fezes, quer através da cadeia alimentar, estando, muitas vezes, associados a episódios de diarreia em humanos (van den Bogaard & Stobberingh, 2000; WHO, 2001a). Segundo Hirodi et al. (2012), nos últimos anos têm sido reportados casos (em animais de produção e humanos) em que houve isolamento de estirpes de *E. coli* produtora de β -lactamases, que podem estar associadas à utilização menos correcta de cefalosporinas de amplo espectro. Além disso, o uso incorrecto de ABs em MV acaba por atingir o equilíbrio do ecossistema, podendo haver contaminação tanto do solo como da água, o que pode levar ao aparecimento de resistências antibióticas em bactérias comensais e ambientais, provocando-se um círculo vicioso que culmina no aumento de resistências tanto nos animais como no Homem (WHO, 2001b; Kemper, 2008; Mateus et al., 2011b) (fig.5).

Fig. 5 – Possíveis meios de transmissão de bactérias resistentes entre o Homem e os animais (adaptado de FVE, 1999)



A ocorrência da resistência antimicrobiana, em MH, conduz, na maioria das situações, à ineficácia da terapêutica, associada a um aumento do sofrimento, perda de produtividade e, algumas vezes, morte (WHO, 2001a), culminando em custos elevados para os países (McGowan, 2001). Sendo assim, e porque, geralmente, as resistências são irreversíveis ou muito lentamente reversíveis (WHO, 2001a), é de extrema importância implementar ações, principalmente a nível de manejo (van den Bogaard & Stobberingh, 2000), que evitem o desenvolvimento dessas resistências microbianas. Além disso, a WHO (2001a) defende que devem ser estudados novos fármacos antibióticos, que sejam eficazes contra microrganismos resistentes, tal como outras alternativas para o problema, como por exemplo, vacinas. Weese (2006) acredita que, apesar de haver muito menos informação acerca da resistência antimicrobiana em MV, é possível extrapolar muita da informação obtida em estudos de resistência em MH.

Um dos primeiros passos para a prevenção de resistências antimicrobianas, é a aceitação de problema global, o que implica uma resposta, também ela, a nível global, não só no sentido geográfico, mas igualmente quanto aos sectores que podem ser afectados (WHO,

2001a). Assim, em primeiro lugar, deve-se prevenir a infecção na fonte, de forma a ser possível reduzir o impacto das resistências, destacando-se aqui o papel fulcral do MVet.

De acordo com Papich (2010), para reduzir a resistência aos ABs em CAC e, conseqüentemente, evitar a transferência de microrganismos resistentes para o Homem, pode-se actuar a nível dos pacientes ou regular a utilização de ABs. No primeiro caso, aquando da confirmação da presença de uma infecção com bactérias resistentes, nesse animal é necessário tomar medidas de segurança adequadas, como utilização de luvas, encorajar a lavagem das mãos, internar o animal num local de acesso restrito, evitar a transferência do animal entre jaulas e tratar o paciente o mais rapidamente possível, de forma a minimizar o tempo de internamento (Papich, 2010). Quanto à utilização de ABs, este autor defende que, se esta for feita racionalmente e de acordo com as recomendações, é altamente benéfica na erradicação de infecções e, caso seja feita uma antibioterapia correcta, o risco de resistências torna-se menor. Assim, é fundamental que se evitem as sub-dosagens, as administrações irregulares e escolhas inadequadas do fármaco a utilizar.

Apesar do importante papel dos animais de companhia, a principal fonte de microrganismos resistentes na relação Homem-Animal reside nos animais de produção e, segundo van den Bogaard e Stobberingh (2000), aproximadamente 50% dos ABs utilizados anualmente na União Europeia (UE) são administrados a animais. Nesta área, há implicações associadas tanto aos consumidores como aos próprios produtores: os microrganismos existentes, principalmente, na carne, podem provocar nos humanos infecções deveras difíceis de tratar. Além disso, resíduos de ABs podem permanecer nos produtos de origem animal, podendo contribuir para uma selecção microbiana no Homem; por outro lado, há também uma perda de confiança na segurança dos produtos, com os conseqüentes efeitos negativos na economia do sector agrícola (WHO, 2001a). Trata-se, então, de um problema de saúde pública de extrema importância, principalmente porque muitos dos antibióticos utilizados nos animais também são usados em MH (Aryal, 2001).

Há quatro possíveis utilizações de antibióticos nos animais de produção: profilaxia, metafilaxia, tratamento e promoção do crescimento, sendo as mais comuns a profilaxia e a metafilaxia, o que pode resultar num elevado número de animais expostos a dose sub-terapêuticas de ABs (WHO, 2001a). Mesmo quando os ABs são utilizados como forma de tratamento, a terapêutica é empírica e o fármaco é administrado através do alimento ou da água de bebida, o que pode induzir o aparecimento de resistências (WHO, 2001a; Viridis et al., 2010). Os promotores de crescimento são principalmente ABs contra bactérias gram-positivas, que alteram a microbiota intestinal dos animais, favorecendo o crescimento de bactérias resistentes; além disso, como os ABs utilizados são bastante semelhantes aos utilizados em MH, pode haver resistência cruzada (WHO, 2001a). Actualmente, a utilização de promotores de crescimento está proibida na EU. A Suécia suprimiu o uso destas substâncias desde 1986 (van den Bogaard & Stobberingh, 2000).

Consciente do papel dos animais na resistência antimicrobiana, a WHO (2001a) enuncia uma série de recomendações quanto à utilização de antibióticos nos animais. Assim, devem ser tomadas medidas a nível nacional, incluindo MVet, produtores de animais para consumo humano e investigadores.

A nível nacional, deve-se informar donos de animais e MVet acerca do impacto das resistências antibióticas na saúde animal e humana, assim como do custo que daí advém. Segundo a WHO (2001a), são necessários bons motivos para uma mudança de comportamento nas pessoas. Além disso, deve ser estabelecido um sistema de monitorização do tipo e quantidade de AB administrados, principalmente, a animais de produção. A este nível é também importante identificar os riscos para a saúde pública que estão associados à resistência antibiótica, de forma a concluir se estes são aceitáveis ou não e, daí, adequar o uso de ABs em MV.

Os MVet devem promover um uso prudente dos ABs, devendo ser utilizadas as doses recomendadas e evitados tratamentos de profilaxia, a não ser quando estes sejam realmente necessários (WHO, 2001a). Devem, também, utilizar-se os ABs de acordo com as indicações terapêuticas autorizadas, recorrendo-se apenas à utilização ao abrigo da cascata (de acordo com o decreto-lei n.º 148/2008, artigo 78 [Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, 2008], “se não existir nenhum medicamento veterinário autorizado para uma determinada doença que atinja animais de companhia ou outros animais não produtores de géneros alimentícios, é possível administrar aos animais em causa um medicamento autorizado para outras espécies, ou para a mesma, mas para outras doenças e, caso este fármaco não esteja disponível, aceita-se a utilização de um medicamento aprovado para uso humano ou um fármaco veterinário autorizado noutro estado membro”), nomeadamente de medicamentos de uso humano, quando estritamente necessário. Além disso, deve ser criada uma base de dados com uma lista dos ABs frequentemente utilizados nas várias infeções, devendo estar aqui incluídos os ABs importantes para MH, como as fluoroquinolonas (WHO, 2001a).

Os produtores de animais para consumo humano devem implementar medidas de manejo higio-sanitário e, em contrapartida, diminuir o uso de ABs para profilaxia. Além disso, devem evitar a administração de ABs em doses baixas por longos períodos de tempo (tal como acontece com os promotores de crescimento). Também é de extrema importância implementar programas de vacinação e de biossegurança, associados, quando necessário, a uma redução da densidade populacional das explorações (WHO, 2001a).

Finalmente, segundo as recomendações da WHO (2001a), os investigadores devem avaliar o impacto dos ABs promotores de crescimento, devendo ser feita uma análise risco-benefício em cada uso. São aconselhados estudos ambientais, para estimar a contaminação que advém do uso dos ABs, tanto pela presença de microrganismos resistentes como pela poluição com resíduos de ABs no solo e água. É ainda necessário um estudo quanto à

cadeia de processamento e distribuição alimentar, com vista a perceber a sua importância no aparecimento e disseminação de microrganismos resistentes.

Actualmente, o aumento de urbanizações, a sobrepopulação e saneamento básico de fraca qualidade são factores que permitem o estabelecimento mais rápido de infecções, que também pode ser favorecido pelas alterações ambientais e poluição (WHO, 2001a). O aumento dos casos de infecções leva, inevitavelmente, a uma maior utilização de ABs e, por isso, é mais elevado o risco de resistências, devido à pressão selectiva dos microrganismos. Além disso, há mais exigências a nível de alimentos, o que pode aliciar a utilização de ABs na sua produção. Esta utilização excessiva e pouco regulamentada dos ABs provoca o aumento de resistências antimicrobianas nos microrganismos zoonóticos (WHO, 2001a). Assim, tendo em conta a extensão da problemática da resistência antimicrobiana, é necessário montar um sistema de vigilância local, nacional e internacional, de forma a monitorizar tratamentos e actualizar listas de fármacos utilizados (WHO, 2001a). É necessária uma colaboração multi-disciplinar, que inclui agências internacionais, sociedades profissionais e a indústria farmacêutica, de forma a alcançar um objectivo comum: um Mundo, uma Saúde.

2 – Fármacos antimicrobianos

Tal como referido anteriormente, os ABs são amplamente usados no âmbito da Medicina Veterinária. Segundo a International Federation for Animal Health Europe (IFAH), em 2010, os antimicrobianos corresponderam a uma quota de mercado dos medicamentos veterinários de 14,19% na Europa (IFAH, 2012). Já em Portugal, essa quota sobe para 33.3% (Apifarma, 2011).

De acordo com Guardabassi, Houser, Frank e Papich (2008), as tetraciclina são a classe de ABs mais utilizada nos animais, seguidas das penicilinas, sulfonamidas, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e cefalosporinas. Alguns estudos foram realizados com o objectivo de entender a utilização de ABs na prática Veterinária. Por exemplo, Regula, Torriani, Gassner, Stucki e Müntener (2009) estudaram o uso de ABs, em 2004 e 2005, na Suíça. Segundo este estudo, 50% da utilização de ABs foi realizada na CAC, tendo-se concluído que 37.4% dos ABs prescritos foram sulfonamidas, 21.1% foram tetraciclina, 18.2% penicilinas e cefalosporinas e apenas 0.6% dos ABs pertenciam às quinolonas e fluoroquinolonas. Nos animais de companhia, o grupo de ABs mais prescrito foi o das penicilinas e cefalosporinas, com 68.2% de utilização em cães e 69.4% em gatos. Em Itália, foi realizado outro estudo, conduzido por Escher et al. (2011), no qual se concluiu que, em gatos, os ABs mais prescritos pertenciam ao grupo das penicilinas e inibidores de β -lactamases, enquanto nos cães o uso destes ABs estava mais ou menos ao mesmo nível do número de prescrições de cefalosporinas de primeira geração. No Reino Unido, em 2007, analisou-se o uso de ABs, em cães e gatos, em onze clínicas veterinárias de primeira opinião (Mateus, Brodbelt, Barber & Stärk, 2011a). Neste estudo, chegou-se à conclusão que os ABs mais frequentemente utilizados eram amoxicilina potenciada (44.4% em gatos e 46.1% em cães) e amoxicilina (14.3% em gatos e 20.7% em cães). Além disso, também se observou que a cefalexina (13.4%) e a cefovecina (15.0%) foram bastante utilizadas em cães e gatos, respectivamente. Em Portugal, no âmbito do Plano de Monitorização de Consumo de Antimicrobianos, foi realizado um estudo no qual se analisou a comercialização de medicamentos veterinários contendo ABs, tendo-se concluído que, em 2010, a classe das tetraciclina foi a mais vendida, seguida das penicilinas, polimixinas e macrólidos, representando estas classes cerca de 80% do volume total de substâncias activas disponibilizadas no ano em estudo (Direcção Geral de Veterinária, 2010). No entanto, os resultados do plano não tornam possível avaliar a utilização dos ABs por espécie animal, pelo que não é possível avaliar qual a repartição da utilização dos diferentes grupos em animais de companhia.

Visto que as penicilinas, as cefalosporinas e as fluoroquinolonas têm um importante papel na CAC, nesta dissertação de mestrado, iremos incidir a nossa atenção em alguns ABs pertencentes a estas classes: a cefoxitina e a cefovecina (cefalosporinas) e a enrofloxacina (fluoroquinolona).

2.1 – Cefalosporinas

2.1.1 – Generalidades

As cefalosporinas foram descobertas, em 1945, a partir do fungo *Cephalosporium acremonium*; no entanto, o seu uso comercial iniciou-se apenas em 1962 (Botana et al., 2002). As cefalosporinas são ABs de largo espectro e, por isso, são utilizadas para o tratamento de várias infecções, por exemplo da pele, tracto urinário ou para profilaxia cirúrgica (Botana et al., 2002). Este grupo de ABs divide-se em quatro gerações, consoante o seu espectro de acção antibacteriana.

As cefalosporinas de primeira geração aprovadas em Portugal, para uso veterinário, são cefapirina, cefazolina, cefadroxil e cefalexina. No entanto, para MH estão aprovadas a cefradina, cefatriazina e o cefadroxil (Infarmed, 2011). Pertencem ainda a este sub-grupo o cefacetril, a cefalotina, a cefaloridina e o cefaclor. Estes ABs têm uma grande actividade contra bactérias gram-positivas, como *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *S.aureus* e *S. intermedius* (Botana et al., 2002; The United States Pharmacopeial Convention [USPC], 2007a). As cefalosporinas de primeira geração têm alguma acção contra bactérias gram-negativas como *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*. No entanto, nenhuma destas cefalosporinas é activa contra enterococos, estafilococos resistente à meticilina e *P. aeruginosa* (Taboada & Papich, 2005; Infarmed, 2010).

O sub-grupo das cefalosporinas de segunda geração inclui os ABs, aprovados em Portugal para utilização em MH, cefaclor, cefprozil, cefonicida, cefoxitina, cefuroxima (Infarmed, 2010) e ainda cefamandol, cefotetan, ceforanida, cefmetazol e loracarbef. Estes ABs têm eficácia contra gram-positivos equivalente à das cefalosporinas de primeira geração, mas a sua actividade contra gram-negativos é maior (Botana et al., 2002; USPC, 2007a). No entanto, no caso de *S. aureus* e *S. intermedius*, as cefalosporinas de segunda geração são menos eficazes que as de primeira geração, para além de que há espécies de *Enterococcus* e *Pseudomonas* que são resistentes a este grupo de cefalosporinas (USPC, 2007a). A sua actividade contra microrganismos anaeróbios não é importante, exceptuando os casos do cefotetan e da cefoxitina (Botana et al., 2002). De notar que o recurso a estes ABs apenas deverá ser feito no caso de infecções que sejam resistentes às cefalosporinas de primeira geração (USPC, 2007a).

A cefetamet, cefixima, cefodizima sódica, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona e cefdiroteno são cefalosporinas de terceira geração aprovadas para uso em MH (Infarmed, 2011). Já a cefquinona, ceftiofur e cefoperazona são cefalosporinas de terceira geração aprovadas para utilização em MV. De acordo com Wernick e Müntener (2010), também a cefovecina se integra neste grupo. Segundo Botana et. al (2002), este sub-grupo tem eficácia melhorada contra bactérias gram-negativas resistentes a outros ABs; no entanto, apenas a ceftazidima

e a cefoperazona actuam eficazmente contra *Pseudomonas* e, além disso, os resultados contra bactérias gram-positivas não são melhores do que os obtidos com cefalosporinas de primeira e segunda geração.

Finalmente, no sub-grupo das cefalosporinas de quarta geração encontram-se os fármacos cefepima, cefepiroma e cefquinoma (Wernick & Müntener, 2010). Estas têm maior actividade contra gram-positivos e negativos, incluindo *Pseudomonas* e *Enterobacter* (Botana et. al, 2002; Taboada & Papich, 2005). O facto de terem um maior espectro de acção está relacionado com uma penetração mais rápida na membrana externa, assim como uma maior resistência às β – lactamases (Wernick & Müntener, 2010). No entanto, tal como as cefalosporinas pertencentes às outras gerações, estes ABs são ineficazes contra MRSA (Wernick & Müntener, 2010).

É de salientar que o uso de cefalosporinas pode influenciar o resultado de alguns testes laboratoriais, como o teste de Coombs (falsos positivos, devido a alterações nos glóbulos vermelhos), glicosúria (tanto falsos negativos como falsos positivos) e corpos cetónicos na urina (aumento dos valores) (USPC, 2007a).

2.1.2 – Farmacodinâmica

As cefalosporinas actuam através da sua união a enzimas específicas da parede bacteriana, as Proteínas Ligadas à Penicilina (PLP) (Albarellos & Landoni, 2009). Em cada espécie bacteriana há entre 2 a 8 classes diferentes de PLP, bem como mecanismos bacterianos de defesa diferentes, o que explica as variações na actividade bactericida das cefalosporinas (USPC, 2007a; Albarellos & Landoni, 2009). Algumas das PLP são transpeptidases, com a função de manter íntegra a parede celular, enquanto outras são endopeptidases e carboxipeptidases (Botana et al., 2002). A ligação que ocorre entre as PLP e as cefalosporinas interrompe a formação da parede bacteriana durante a divisão celular, visto que há interferência na produção de peptidoglicanos, culminando na morte da bactéria através da lise celular num ambiente isotónico (USPC, 2007a). Wernick e Müntener (2010) explicam que a acção das cefalosporinas é mais fácil nas bactérias gram-positivas, que apresentam uma parede celular menos complexa do que as gram-negativas, nas quais apenas é possível a penetração das cefalosporinas através de canais de porinas, devido à presença de lipopolisacáridos e lipoproteínas.

As cefalosporinas são ABs com efeito dependente do tempo. Isto significa que quanto maior for o intervalo de tempo no qual as cefalosporinas se mantêm em concentração acima da CMI, maior a eficácia obtida (Botana et al., 2002). Sendo assim, concentrações muito elevadas destes AB não estão associadas a maior eficácia terapêutica, visto que o objectivo é otimizar a duração da exposição ao fármaco a concentração superior à CMI (Wernick &

Müntener, 2010). Devido ao seu efeito pós-antibiótico moderado, principalmente em bactérias gram-positivas, não é estritamente necessário obter sempre concentrações acima da CMI (Botana et al., 2002).

2.1.3 - Farmacocinética

As cefalosporinas são moléculas com carácter ácido fraco, sendo, por norma, administradas por vias parentéricas, devido à hidrólise que ocorre em meio gástrico (Botana et al., 2002). No entanto, existem algumas formas orais de cefalosporinas, principalmente as pertencentes à primeira e segunda geração (Wernick & Müntener, 2010) nas quais, segundo a SVA (2009), a substância activa é o seu metabolito. Visto que são ABs com pKa baixo, uma grande porção destes encontra-se ionizada no plasma, impedindo uma maior distribuição orgânica e dificultando o movimento através das membranas biológicas. Desta forma, o volume de distribuição das cefalosporinas é baixo, frequentemente menor que 0.3 L/kg (SVA, 2009). Em condições normais, estes ABs não atravessam a barreira hematoencefálica; não obstante, caso haja inflamação das membranas a esse nível, podem ser atingidos níveis terapêuticos no tecido cerebral e no líquido cefalorraquidiano (Botana et al., 2002). No entanto, as cefalosporinas penetram facilmente no fluido pleural, no líquido sinovial e pericárdico e na urina; caso não exista obstrução biliar, também é possível encontrar cefalosporinas na biliar (USPC, 2007a).

O tempo de semi-vida, aquando da administração intravenosa (IV), é reduzido, entre 0.5 – 1.5h. Estes fármacos são eliminados no rim e sofrem uma baixa reabsorção tubular, o que justifica uma elevada concentração de cefalosporinas na urina, facto que pode ser vantajoso para o tratamento de infecções urinárias (Botana et al., 2002). Nos casos de insuficiência renal moderada ou grave, são aconselhados ajustamentos da dose (Infarmed, 2010).

2.1.4 – Formas de resistência

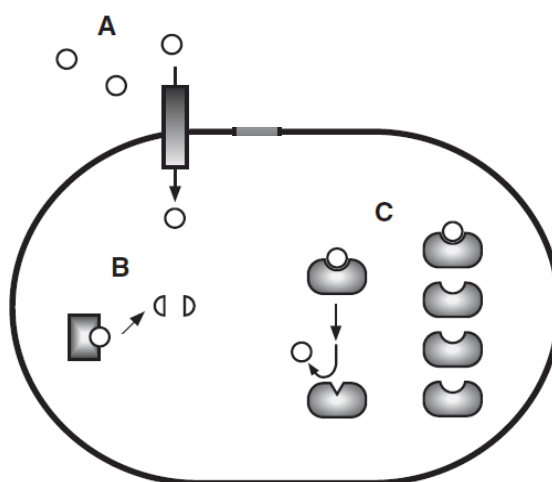
As cefalosporinas pertencem ao grupo dos ABs β -lactâmicos e, para este conjunto de fármacos, são conhecidos alguns mecanismos de resistência, mais comuns na prática clínica.

Uma das possíveis formas de resistência é a impermeabilidade da membrana externa da bactéria ao AB administrado, conferindo resistência inata aos microrganismos gram-negativos, nos quais a membrana lipídica é mais difícil de atravessar (Botana et al., 2002).

A alteração das PLP é outro mecanismo de resistência, que diminui a afinidade dos ABs para estas proteínas (Botana et al., 2002).

Nalguns casos, pode haver produção de β -lactamases, sendo esta a forma de resistência mais importante. Estas enzimas hidrolisam a união cíclica na estrutura dos ABs. Este tipo de resistência pode ter origem cromossomal ou no ADN plasmídico. No primeiro caso, as β -lactamases são específicas da espécie e género, podendo ser a sua síntese induzida pela presença de qualquer AB β -lactâmico. Caso as β -lactamases derivem de plasmídeos, a informação para a sua produção pode ser transferida entre bactérias da mesma espécie ou não (Botana et al., 2002). Caso as bactérias em causa sejam gram-negativas, as β -lactamases permanecem no espaço periplasmático, entre a parede e a membrana celulares; se as bactérias são gram-positivas, as β -lactamases podem difundir-se no meio externo à bactéria (Botana et al., 2002) (fig. 6). De acordo com a SVA (2009), a resistência da *E.coli* e *Enterobacteriaceae* deve-se à produção de β -lactamases.

Fig. 6 – Principais mecanismos de resistência bacteriana aos ABs β -lactâmicos (adaptado de Yoneyama & Katsumata, 2006).

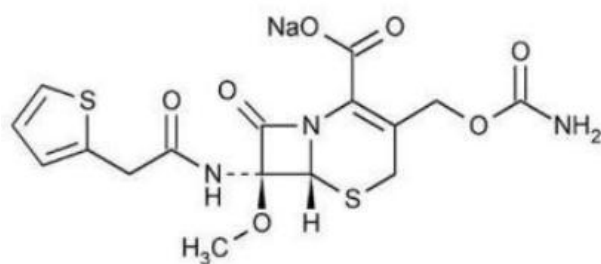


- A** – Impermeabilização da membrana, com redução do influxo de AB.
B – Hidrólise do AB através de β -lactamases.
C – Alteração das PLP.

2.1.5 – Cefoxitina

Como referido anteriormente, a cefoxitina (fig. 7) é uma cefalosporina de segunda geração, com boa actividade contra microrganismos anaeróbios. Este fármaco tem um pKa de 2.2, peso molecular de 449.43 e a sua forma para administração oral é muito solúvel em água (USPC, 2007a).

Fig. 7 – Fórmula estrutural da cefoxitina (Jitendra, Murthy, Ryali, Venkata & Nagaraju, 2011).



2.1.5.1 – Espectro de acção e utilização terapêutica recomendada

Em MH e segundo o Infarmed (2008), a cefoxitina está indicada contra estafilococos, *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* spp., *C. perfringens*, *Clostridium* spp., *Bacteroides fragilis* e *Fusobacterium* spp.. No entanto, este fármaco não apresenta actividade contra *Pseudomonas* spp. e *Listeria monocytogenes* (Infarmed, 2008). É particularmente importante o papel da cefoxitina no tratamento de infecções, simultaneamente, por microrganismos aeróbios e anaeróbios (Prescott, 2006)

2.1.5.2 – Efeitos secundários e contra-indicações

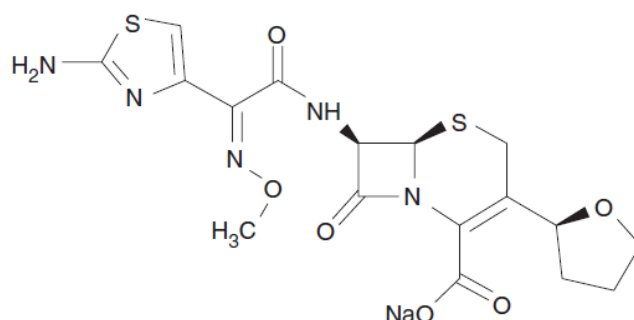
De acordo com a USPC (2007a), podem ocorrer, mediante a administração de cefoxitina, reacções de hipersensibilidade, com angioedema, anafilaxia aguda, febre e urticária. Além disso, e no caso de tratamentos prolongados, os animais, principalmente os cães, podem apresentar anemia e trombocitopenia (USPC, 2007a). Tendo em conta que a administração destas cefalosporinas pode diminuir a actividade da protrombina, deve-se considerar a relação risco-benefício, de forma a evitar o uso desnecessário de cefoxitina em animais com história de problemas de coagulação, assim como em animais insuficientes renais, devido ao metabolismo e excreção destes fármacos (USPC, 2007a; Infarmed, 2010).

2.1.6 – Cefovecina

A introdução no mercado de cefovecina, uma cefalosporina semi-sintética (fig. 8), foi autorizada em Junho de 2006 na UE e em Junho de 2008 nos Estados Unidos da América (Seol, Matanovic, Mekic & Staresina, 2011). Esta cefalosporina foi desenvolvida para MV com o objectivo de ser um AB de longa acção, o que requer que o AB atinja, no local de

infecção, concentrações terapêuticas durante um longo período de tempo (Wernick & Müntener, 2010). Esta característica do AB traz vantagens nos casos em que é difícil administrar outro tipo de fármacos, quer pela forma farmacêutica, quer pela frequência de administração (Wernick & Müntener, 2010).

Fig. 8 – Fórmula estrutural da cefovecina (Stegemann, Sherington & Blanchflower, 2006b)



A cefovecina não tem absorção oral, pelo que deve ser administrada por via parentérica. Após administração subcutânea (SC), a absorção é rápida e intensiva e apresenta um tempo de semivida de eliminação de 5.5 dias nos cães e 6.9 dias nos gatos (Stegemann et al., 2006c). O grau de ligação às proteínas plasmáticas é elevado, 96-98.7% em cães e cerca de 99% em gatos (SVA, 2009).

2.1.6.1 – Espectro de acção e utilização terapêutica recomendada

A cefovecina apresenta uma boa actividade contra microrganismos gram-negativos, como *E. coli*, *P. multocida*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. (incluindo *K. pneumoniae*) e *Enterobacter*. Em gatos, este fármaco é eficaz contra *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. e *Prevotella oralis*, apesar de não actuar em *P. aeruginosa* (Wernick & Müntener, 2010; Ramsey, 2011). No geral, as cefalosporinas de terceira geração têm menor actividade do que as cefalosporinas das gerações anteriores contra gram-positivos, contudo a cefovecina apresenta uma boa eficácia em *S. intermedius*, staphylococci coagulase-negativos e streptococci β -hemolíticos. Este AB também demonstra actividade contra bactérias anaeróbias, como *Corynebacterium* spp. e *Clostridium* spp., além das bactérias anaeróbias anteriormente referidas: *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. e *Prevotella* spp. (Wernick & Müntener, 2010).

A cefovecina, segundo Stegemann et al. (2006b), é usada para o tratamento de infecções bacterianas a nível da pele, ossos, articulações e tractos urinário, genital e respiratório, tendo ainda uso profilático após cirurgias abdominais. De acordo com a EMA (2012), a cefovecina está indicada, nos cães, para o tratamento de infecções de pele e de tecidos moles (abcessos, associados a *S. pseudintermedius*, *E. coli* e *P. multocida*, e pioderma),

assim como de infecções urinárias (associadas a *E.coli* e *Proteus* spp.). Nos gatos, as recomendações da EMA (2012) são para utilização da cefovecina para tratamento de abscessos de pele e tecidos moles e feridas associadas a *P. multocida*, *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. e *S. pseudintermedius*, e ainda para o tratamento de infecções do tracto urinário associadas a *E. coli*. Em Maio de 2012, a utilização de cefovecina foi revista e este AB, desde então, está indicado também como adjuvante no tratamento de infecções gengivais e periodontais graves associadas a *Porphyromonas* spp. e *Prevotella* spp.; nos gatos, este AB também pode ser indicado para o tratamento de infecções por *P. oralis* (EMA, 2012).

Segundo Wernick e Müntener (2010) e Ramsey (2011), nos gatos, a cefovecina está aprovada para administração SC única, na dose de 8 mg/kg. Caso seja clinicamente indicada uma nova administração, esta deve ser feita com 14 dias de intervalo para a administração anterior (Ramsey, 2011; EMA, 2012). Nos cães, a dose recomendada é igual à dos gatos.

2.1.6.2 – Efeitos secundários e contra-indicações

Segundo Wernick e Müntener (2010), o principal problema associado à cefovecina, como cefalosporina de terceira geração, é o aumento da probabilidade de aparecimento de MRSA ou de β -lactamases de amplo espectro em bactérias gram-negativas.

Dentro dos efeitos secundários da utilização da cefovecina encontram-se alterações gastrointestinais, como vômito e diarreia, e hipersensibilidade, que se traduz por febre, eosinofilia, linfadenopatia e anafilaxia (Wernick & Müntener, 2010). Estes autores defendem que a administração de cefovecina durante a gestação e lactação está contra-indicada, pois não há ainda evidência da segurança na administração, por falta de estudos. Além disso, não é aconselhada a administração deste AB a animais com menos de 8 semanas de idade, assim como animais com disfunção renal (Ramsey, 2011; EMA, 2012). No entanto, a cefovecina é um AB relativamente seguro e não foram observados efeitos secundários após tratamentos com doses 7.5 vezes superiores à recomendada em cães e gatos (Wernick & Müntener, 2010).

2.2 – Fluoroquinolonas

2.2.1 – Generalidades

Em 1986, foi introduzida no mercado a primeira fluoroquinolona para uso humano, a norfloxacin, tendo sido a enrofloxacin a primeira fluoroquinolona aprovada para uso veterinário (Wiebe & Hamilton, 2002). Segundo Botana et al. (2002), as fluoroquinolonas são anfotéricas, precipitam em meios ácidos e têm baixa hidrosolubilidade. Alguns ABs que se incluem no grupo das fluoroquinolonas e que se encontram no mercado para uso veterinário são: danofloxacin, difloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, ibafloxacin, pradofloxacin. Este grupo de ABs é amplamente utilizado em MV, podendo ter como espécies alvo animais de produção e animais de companhia (Botana et al., 2002).

Na sua estrutura química, as fluoroquinolonas têm o núcleo 4-quinolona, que advém das primeiras quinolonas sintetizadas, associado a um anel piperazínico em C7 e a um átomo de flúor em C6 (Botana et al., 2002).

As fluoroquinolonas apresentam uma boa actividade contra a maioria das bactérias gram-negativas, como *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pasteurella* spp., *Proteus* spp. e *Salmonella* spp.. A eficácia contra *P. aeruginosa* é variável e, geralmente, é necessária uma CMI mais elevada (USPC, 2007b). As fluoroquinolonas têm também actividade contra bactérias gram-positivas, como *S. aureus* e *S. intermedius*, embora a sua utilização esteja associada a resistências, tanto em humanos como nos animais (USPC, 2007b).

De acordo com a USPC (2007b), a administração de fluoroquinolonas pode provocar reacções positivas ao teste de Coombs, assim como falsos positivos quanto à glicosúria em cães que receberam uma dose de 5-10 mg/kg (no caso do teste ser realizado com recurso a tiras colorimétricas, esta particularidade não se aplica).

Segundo a EMEA (2006), em 2004 foram vendidas, em Portugal, cerca de 3.6 toneladas de fluoroquinolonas para utilização em animais de produção.

2.2.2 – Farmacodinâmica

As fluoroquinolonas são ABs que se inserem no grupo de inibidores da função dos ácidos nucleicos e actuam a nível do ADN. Assim, as fluoroquinolonas inibem a ADN girase, uma enzima topoisomerase tipo II, composta por quatro sub-unidades e que têm a função de desenrolamento, corte e união do ADN (Botana et al., 2002; Albarellos & Landoni, 2009). Além disso, a ADN girase também intervém na dobra e enrolamento do ADN bacteriano em redor do centro de ARN (Botana et al., 2002). Mais especificamente, as fluoroquinolonas unem-se à sub-unidade A da ADN girase e, apesar dos mamíferos terem uma ADN girase

semelhante à ADN girase bacteriana, os animais não são afectados pelas fluoroquinolonas. Além da acção referida, as fluoroquinolonas podem ainda inibir a replicação do ADN através da influência que têm sobre a topoisomerase tipo I, que remove a tensão provocada pela torção da cadeia dupla de ADN (Brutlag, 2000; Botana et al., 2002; Azevedo, 2005).

As fluoroquinolonas são bactericidas e têm um início de acção rápido, que se mostra vantajoso principalmente em animais imunodeprimidos, pertencendo aos ABs bactericidas concentração-dependentes (Botana et al., 2002).

2.2.3 – Farmacocinética

Devido à presença do grupo carboxilo, o grau de ionização das fluoroquinolonas é baixo e, quando em solução, comportam-se como bases (Botana et al., 2002). Todos os ABs pertencentes a este grupo são altamente lipossolúveis e a sua farmacocinética está francamente associada ao seu carácter lipofílico. Sendo assim, a sua absorção oral, IM e SC é boa, sendo menor em animais poligástricos (Botana et al., 2002). No caso de estarem presentes iões bivalentes, como é o cálcio e o magnésio, a absorção gastrointestinal vê-se reduzida. Segundo USPC (2007b), a absorção oral em cães e gatos é aproximadamente 100%.

De acordo com Botana et al. (2002), as fluoroquinolonas podem alcançar volumes de distribuição de 1.5 a 5 L/kg, excedendo o volume de água total do corpo. Este facto é indicativo da capacidade de distribuição das fluoroquinolonas através do líquido extracelular, passando facilmente para o líquido transcelular, como leite, líquido sinovial, líquido prostático, sémen e fluídos uterinos; além disso, as fluoroquinolonas também podem alcançar concentrações elevadas no meio intracelular. As concentrações tecidulares igualam ou excedem as concentrações plasmáticas, tendo sido ainda descritas concentrações elevadas no tecido ósseo.

A excelente penetração das fluoroquinolonas no interior das células e nos tecidos, influenciada pelo seu carácter lipofílico, como referido anteriormente, também é facilitada pela baixa ligação às proteínas plasmáticas (Botana et al., 2002). As fluoroquinolonas penetram na célula bacteriana através de porinas e atravessam a membrana citoplasmática, processo este que é facilitado pela alta lipossolubilidade das moléculas (USPC, 2007b). Estes fármacos também se acumulam no interior dos leucócitos, principalmente macrófagos e neutrófilos, podendo atingir concentrações 7 a 14 vezes superiores às concentrações plasmáticas, o que justifica as elevadas concentrações de fluoroquinolonas nos tecidos infectados, comparando com os tecidos saudáveis (USPC, 2007b).

As fluoroquinolonas são metabolizadas no fígado, com grau de biotransformação dependente quer do fármaco, quer da espécie animal. As reacções de oxidação e

hidroxilação, com formação de oxoquinolonas que, posteriormente, são conjugadas com ácido glucorónico, são as mais frequentes; algumas fluoroquinolonas podem sofrer circulação enterohepática (USPC, 2007b).

A excreção destes fármacos é realizada através da urina e a sua concentração urinária pode manter-se alta durante mais de 24 horas (Botana et al., 2002). Alguns compostos são secretados no túbulo renal proximal, juntamente com sais biliares, oxalato, creatinina, prostaglandinas, entre outros compostos orgânicos (Cunningham, 2004), sofrendo também filtração glomerular (USPC, 2007b).

Dependendo do fármaco e da espécie, o tempo de semi-vida pode ser de 2 a 7 horas. Alguns dos seus metabolitos têm actividade antibiótica, como é o caso da ciprofloxacina, que é um metabolito da enrofloxacin (USPC, 2007b).

2.2.4 – Formas de resistência

A forte utilização de fluoroquinolonas levou ao aumento da ocorrência de resistências a estes fármacos, tanto em animais como no Homem (WHO, 1998). São conhecidos casos em que se aceitou a relação entre o uso de fluoroquinolonas nos animais, por exemplo frangos, e o aparecimento de resistências no Homem, como aquele reportado em 1995, com *Campylobacter jejuni* (WHO, 1998; USPC, 2007b). Lalitha (2004), refere que vários microrganismos foram reportados como resistentes às quinolonas, entre eles *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Mycoplasma pneumonia*, *S. aureus*, *Enterococcus fecium*, *S. pneumoniae* e, como já referido, *C. jejuni*. De acordo com a EMEA (2006), em Portugal, no ano de 2004, cerca de 76% dos suínos para consumo animal demonstraram ter *E. coli* resistente às fluoroquinolonas.

Wolfson e Hooper (1989) defenderam que não foram identificadas bactérias capazes de degradar as fluoroquinolonas. Estes autores referem que a resistência às fluoroquinolonas se pode dever a alterações na membrana externa da célula bacteriana, através de mutações que aumentam a actividade de bombas de efluxo ou que alteram os canais de difusão, afectado assim a permeabilidade da bactéria ao AB, o que conduz à redução da penetração através da parede da célula bacteriana. Por outro lado, pode ocorrer resistência devido a transformações nos locais de acção da ADN girase (ADN girases mutantes) e da topoisomerase IV. De acordo com Hooper (1999), também pode ocorrer resistência mediada por plasmídeos, apesar deste tipo de resistência ser, segundo Botana et al. (2002), bastante rara, talvez devido ao carácter recessivo das mutações que ocorrem na sub-unidade A da ADN girase e das alterações genéticas que levam à diminuição da permeabilidade da membrana externa das bactérias (Wolfson & Hooper, 1989). A resistência cruzada entre

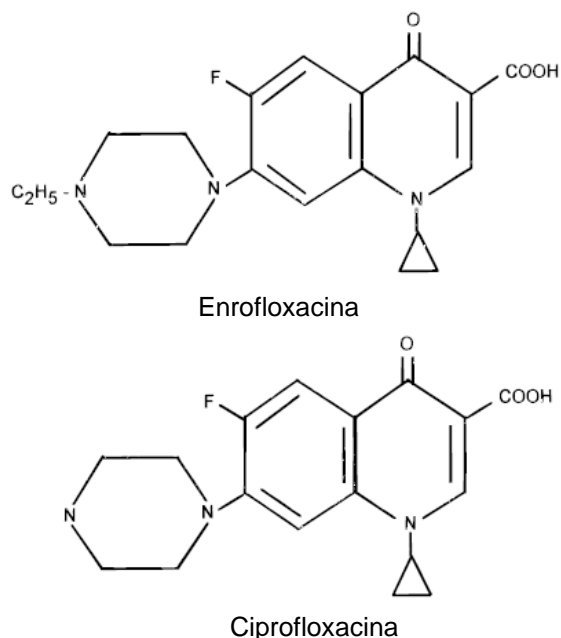
ABs do grupo das fluoroquinolonas pode ocorrer, tal como a resistência entre ABs que não quinolonas (Wolfson & Hooper, 1989; Botana et al., 2002).

2.2.5 – Enrofloxacin

A enrofloxacin, aprovada para uso em MV desde 1990 (Wiebe & Hamilton, 2002), tem peso molecular de 359.39 e é ligeiramente solúvel em água a pH 7 (USPC, 2007b), sendo, no entanto, bastante solúvel a pH ácido ou alcalino (Babaahmady & Khosravi, 2011).

Como referido, a ciprofloxacina é um metabolito da enrofloxacin, que apresenta actividade antimicrobiana em muitas espécies (USPC, 2007b) (fig. 9). Em gatos, após administração oral, o tempo de semi-vida de conversão da enrofloxacin para ciprofloxacina é, aproximadamente, 13 minutos. No caso dos cães, 40% da dose IV é metabolizada em ciprofloxacina (USPC, 2007b), enquanto que, na administração oral, 80% da enrofloxacin entra na circulação sanguínea na sua forma inalterada (Bayer HealthCare, 2003). A excreção da enrofloxacin na forma inalterada ocorre, principalmente, através da urina, havendo excreção dos metabolitos, essencialmente, através das fezes. (SVA, 2009).

Fig. 9 – Fórmula estrutural da enrofloxacin e da ciprofloxacina (adaptado de Cester & Toutain, 1997).



Duas horas após a administração de enrofloxacin na dose de 2.5 mg/kg, são alcançadas concentrações de AB maiores do que as CMI, concentrações estas que se podem manter durante 8-12h (Bayer HealthCare, 2003).

O volume de distribuição deste fármaco é, segundo a SVA (2009), 3.7 L/kg em cães e 2.4 L/kg em gatos. A dose letal da enrofloxacin é, nos gatos, de 125 mg/kg/dia, durante 5 dias e, nos cães, no caso de administração oral, é de 125 mg/kg durante 11 dias (USPC, 2007b).

2.2.5.1 – Espectro de acção e utilização terapêutica recomendada

A enrofloxacin é considerada AB de eleição para as infecções persistentes, principalmente osteomielites, otites, peritonites, pleurites, prostatites e pneumonias (Pallo-Zimmerman, Byron & Graves, 2010; Babaahmady & Khosravi, 2011). A enrofloxacin tem eficácia clínica em infecções dermatológicas associadas a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* e *S. intermedius*, assim como em infecções respiratórias, como pneumonia, amigdalite e rinite (associadas a *E. coli* e *S. aureus*) e cistites urinárias, associadas a *P. mirabilis*, *E. coli* e *S. aureus* (Bayer HealthCare, 2003). Devido ao seu carácter lipofílico, a enrofloxacin é especialmente eficiente em infecções da pele, tecidos moles e do tracto urinário e genital, como prostatites (Ramsey, 2011). Num estudo *in vitro*, realizado por Barbosa et al. (2012), que teve como objectivo avaliar a acção da enrofloxacin no tratamento de infecções por *Toxoplasma gondii*, os resultados apontaram para uma maior eficácia da enrofloxacin face à sulfadiazina, considerando-se, por isso, a enrofloxacin como uma potencial alternativa para o tratamento da toxoplasmose.

A dose terapêutica de enrofloxacin em cães e gatos é de 5mg/kg SC ou IV, cada 24 horas, 2.5 mg/kg *per os* (PO), cada 12 horas ou 5 mg/kg PO, cada 24 horas (Ramsey, 2011). Ainda segundo este autor, a administração IV de enrofloxacin não está autorizada, apesar de ter vindo a ser utilizada nos casos de sépsis graves.

2.2.5.2 – Efeitos secundários e contra-indicações

De acordo com Botana et al. (2002), as fluoroquinolonas, como a enrofloxacin, têm baixa toxicidade celular e não são irritantes quando administradas por via Intramuscular (IM) ou SC, apesar de poderem afectar o desenvolvimento das cartilagens em canídeos na fase de crescimento. A administração de enrofloxacin em cães e gatos pode provocar necrose da cartilagem hialina e erosão da cartilagem da superfície articular (USPC, 2007b) e, assim, não deve ser administrada em cães durante a fase de crescimento (2-8 meses de idade em cães de raça pequena a média e até 18 meses nos cães grandes ou gigantes) (USPC, 2007b). Segundo Babaahmady e Khosravi (2011), o uso de enrofloxacin favorece o aparecimento de vesículas na cartilagem articular que, progressivamente, rupturam e causam erosão daquela estrutura. Contudo, segundo estes autores, os gatos na fase de

crescimento (entre os 2-10 meses de idade) são mais resistentes do que os cães, não demonstrando lesões aquando da administração de enrofloxacin na dose 25 mg/kg, durante 30 dias.

Nos gatos, de acordo com a USPC (2007b), há o risco de degeneração retiniana, com midríase e cegueira aguda, associada à administração de doses muito elevadas de enrofloxacin (20mg/kg/dia); neste caso, são observadas alterações no exame oftalmológico, como mudança na cor do *fundus*. Segundo Wiebe e Hamilton (2002), ainda nesta espécie, os efeitos da enrofloxacin durante a gestação não estão totalmente estudados. Nos cães, não foram encontrados efeitos secundários durante a gestação associados ao uso destes fármacos (USPC, 2007b). Tanto nos cães como nos gatos, a administração de enrofloxacin pode estar associada a ataxia e convulsões (USPC, 2007b), sendo que a administração concomitante de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) pode agravar as reacções do sistema nervoso central (Wiebe & Hamilton, 2002). O facto de a enrofloxacin poder estar associada a alterações do sistema nervoso central deve-se à sua acção como antagonista do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (SVA, 2009).

Caso haja sobredosagem, os gatos podem apresentar depressão, salivação, perda de apetite, vómito, degeneração retiniana, incoordenação e convulsões. No caso dos cães, pode haver convulsões, depressão ou excitação, incoordenação, perda de apetite, salivação, vómito e tremores musculares (USPC, 2007b).

Como pode ser percebido pelo que foi referido anteriormente, a antibioterapia tem um papel muito importante na CAC, mostrando-se uma ferramenta imprescindível em muitos casos correntes em MV. No entanto, a utilização destes fármacos deve ser realizada com precaução e ponderação, face a possível ocorrência de resistências antimicrobianas, que são um problema não só em MV como em MH. Desta forma, e tal como já vem acontecendo noutros países da UE, também em Portugal seria interessante a análise do uso dado aos fármacos antibióticos na CAC, de forma a perceber se os AB estão a ser utilizados racionalmente, de acordo com as boas práticas de antibioterapia e administrados de acordo com as indicações terapêuticas preconizadas e autorizadas.

Assim, o estudo que a seguir se apresenta tem como objectivo analisar a utilização de três moléculas dos grupos das cefalosporinas e das fluoroquinolonas – cefoxitina, cefovecina e enrofloxacin – em ambiente hospitalar.

A escolha destas três moléculas prende-se com a frequência de utilização das mesmas e com o facto de serem moléculas de grupos antibióticos com importância na emergência de resistências aos antibacterianos e para os quais há regras importantes que devem ser cumpridas para fazer face a este fenómeno.

III – Estudo retrospectivo

1 – Objectivos

Como referido anteriormente, o principal objectivo deste estudo foi analisar a utilização de três moléculas dos grupos das cefalosporinas e das fluoroquinolonas - cefovecina, cefoxitina e enrofloxacina – em ambiente hospitalar, recorrendo-se, para este efeito à análise dos dados provenientes da administração desses ABs no internamento do Hospital Escolar da FMV-UTL, no período de 1 de Março de 2011 a 1 de Março de 2012. Desta forma, pretende-se avaliar a associação entre a administração dos fármacos e a espécie, sexo, faixa etária, afecções em causa, ABs utilizados concomitantemente e a realização, ou não, de TSA, tentando obter-se informação acerca do tipo de uso que é dado a estes ABs.

2 – Material e métodos

Para este estudo, independentemente da espécie, sexo e idade, incluíram-se todos os animais que ficaram internados, pelo menos durante uma noite, no Hospital Escolar da FMV-UTL e aos quais se administrou, por via IV, cefoxitina, cefovecina e/ou enrofloxacina, tendo sido contabilizadas administrações, em diferentes situações clínicas, nos mesmos animais.

Neste estudo retrospectivo, recorreu-se à base de dados do Hospital Escolar da FMV-UTL, com o sistema operativo QVet[®], tendo-se procurado, na facturação do internamento, todas as cobranças que incluíram cefoxitina, cefovecina e enrofloxacina durante o período a que se refere o trabalho. Posteriormente, analisaram-se as fichas clínicas dos animais seleccionados.

Foram considerados os parâmetros de estudo (o AB utilizado, a espécie, o sexo, a idade, as afecções em causa, os ABs administrados concomitantemente e a realização de TSA). Todos os resultados foram introduzidos em base de dados construída no software Microsoft[®] Excel 2007.

Para análise, e considerando o departamento anatómico/fisiológico em causa, as afecções foram incluídas nas seguintes classes: cirurgias do aparelho locomotor (AL)/pele, cirurgias tracto respiratório (TR), cirurgias tracto gastrointestinal (TGI), cirurgias tracto urogenital (TUG), afecções AL/pele, do TGI, do TR, do TUG, generalizadas e casos sem diagnóstico. Para a análise da associação de ABs, escolheram-se, além de casos com administração concomitante de cefovecina, cefoxitina e/ou enrofloxacina, os ABs mais frequentemente utilizados nos casos em estudo: amoxicilina e ácido clavulânico (AMC), ampicilina e metronidazol.

A análise estatística foi realizada com recurso ao software Microsoft[®] Excel 2007 e Rcommander.

3 – Resultados

No período de 1 de Março de 2011 a 1 de Março de 2012, encontraram-se 420 animais que reuniram as condições necessárias para este estudo. Desses 420 animais, 78,81% foram canídeos e 21,19% felídeos (tabela 2), sendo 48,69% fêmeas e 51,31% machos (tabela 3).

Tabela 2 – Frequência relativa das espécies canina (canídeos) e felina (felídeos) incluídas no presente estudo (n=420).

	Canídeos	Felídeos
Casos (%)	78,81	21,19

Tabela 3 – Frequência relativa do sexo, masculino e feminino, dos animais incluídos no presente estudo (n=420).

	Fêmeas	Machos
Casos (%)	48,69	51,31

A cefovecina foi administrada, principalmente, em felídeos, enquanto que a cefoxitina e a enrofloxacin foram utilizadas mais frequentemente em canídeos (tabela 4).

Tabela 4 - Frequência relativa das espécies canina (canídeos) e felina (felídeos) às quais se administrou cefovecina, cefoxitina e enrofloxacin.

	Canídeos	Felídeos
Cefovecina	15,38%	84,62%
Cefoxitina	79,43%	20,57%
Enrofloxacin	84,00%	16,00%

Quanto aos ABs em estudo, em 3,10% dos casos utilizou-se cefovecina, em 29,76% a enrofloxacin e em 67,14% a cefoxitina (tabela 5). Recorreu-se à associação de ABs em 36,19% dos casos, enquanto que em 63,81% dos casos os ABs em estudo foram utilizados isoladamente.

Tabela 5 – Frequência relativa de utilização de cada um dos ABs em estudo (n=420).

	Cefovecina	Enrofloxacina	Cefoxitina
Casos (%)	3,10	29,76	67,14

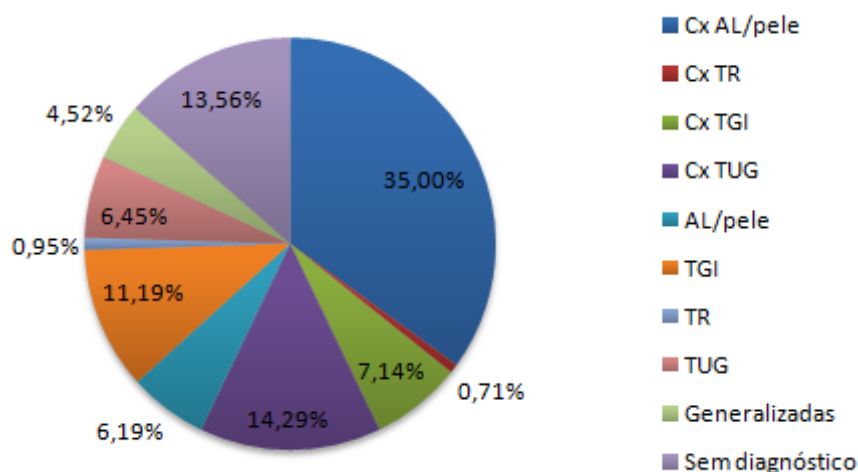
Dos 420 casos analisados, apenas foi colhido material para isolamento do agente bacteriano em 15 deles e, desses, em 7 (46,67%) o resultado foi negativo e nos restantes 8 foi realizado TSA (tabela 6). Destes, verificou-se que num dos casos (6,67%) os microrganismos eram resistentes aos ABs testados. Nos restantes 7 (46,67%), os microrganismos apresentaram a seguinte sensibilidade: 4 eram sensíveis à enrofloxacina (em dois casos identificou-se *Staphylococcus* spp., e nos outros 2 não houve informação acerca da identificação do microrganismo em causa) e 3 à cefoxitina (em duas ocorrências identificou-se *Staphylococcus* spp. e na outra isolou-se *E. coli*). O caso de resistência ocorreu relativamente à administração de cefoxitina.

Tabela 6 – Resultados obtidos, em percentagem, nos casos em que se realizou isolamento bacteriano (n=15).

	Negativo	Positivo Resistente	Positivo Sensível
Casos (%)	46,67	6,67	46,67

Os resultados obtidos são apresentados considerando a sua utilização em terapêutica cirúrgica e na terapêutica médica. Assim, verifica-se que as administrações de ABs nas cirurgias AL/pele equivaleram a 35,00% das utilizações de cefovecina, cefoxitina ou enrofloxacina, as cirurgias do TR corresponderam a 0,71% das administrações, 7,14% associaram-se a cirurgias TGI, 14,29% a cirurgias TUG. Já na terapêutica médica, 6,19% das administrações ocorreram devido a afecções do AL/pele, 11,19% devido a alterações do TGI, 0,95% dos casos corresponderam a afecções do TR, as afecções do TUG equivaleram a 6,45% dos casos, já as afecções generalizadas associaram-se a 4,52% das situações e em 13,56% das ocorrências não se obteve um diagnóstico final (gráfico 1).

Gráfico 1 – Frequência relativa da utilização dos ABs em estudo nos grupos de afecções considerados (n=420).



Na utilização de cefovecina, 38,50% dos casos associaram-se a situações sem diagnóstico, 30,80% das utilizações deveram-se a cirurgias AL/pele e tanto as cirurgias TGI, como afecções generalizadas, do AL/pele e do TUG estiveram associadas, cada uma delas, a 7,70% dos casos. Não houve registo de utilização de cefovecina aquando de cirurgias TR, cirurgias TUG e afecções do TR (tabela 7; gráfico 2).

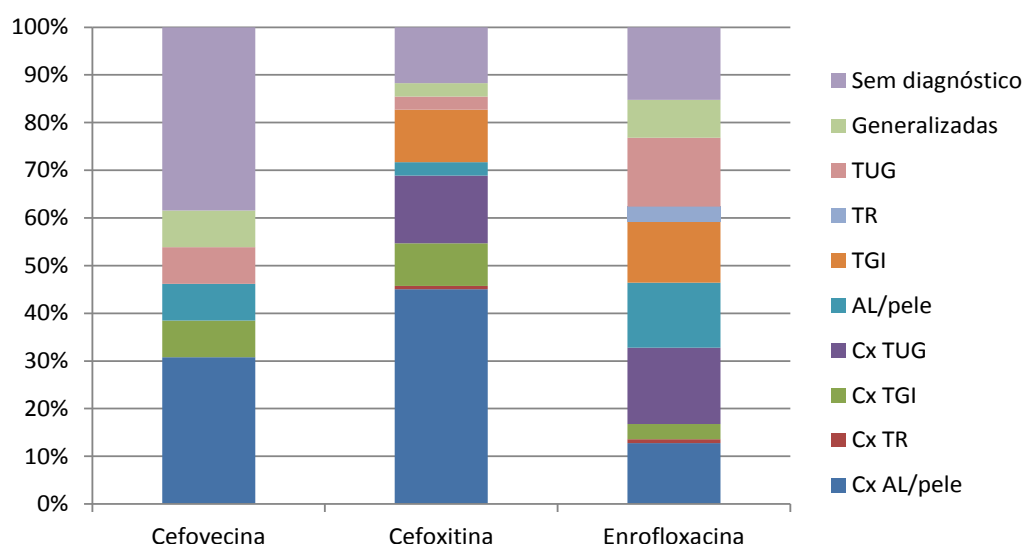
Na análise do uso de cefoxitina, 45,00% dos casos associaram-se a cirurgias AL/pele, 0,70% das utilizações deveram-se a cirurgias TR, 8,90% a cirurgias TGI, 14,20% a cirurgias TUG. As afecções associadas ao AL/pele corresponderam a 2,80% dos casos, as alterações do TGI corresponderam a 11,00% das ocorrências, afecções do TUG e generalizadas corresponderam, cada uma, a 2,80% dos casos e as situações sem diagnóstico corresponderam a 38,50% dos casos. Ao uso de cefoxitina não se associaram casos do TR (tabela 7; gráfico 2).

Na administração de enrofloxacina, 12,80% dos casos associaram-se a cirurgias AL/pele, percentagem igual à das afecções do TG. As cirurgias do TR corresponderam a 0,80% das ocorrências, 3,20% relacionaram-se a cirurgias do TGI e 16,00% a cirurgias do TUG. As afecções do AL/pele corresponderam a 13,60% dos casos, 14,40% associaram-se ao TUG, 3,20% ao TR e 8,00% foram afecções generalizadas. As situações sem diagnóstico corresponderam a 15,20% das ocorrências (tabela 7; gráfico 2).

Tabela 7 – Frequência relativa da associação entre cada um dos ABs em estudo e os grupos de afecções (n=420).

	Cx AL/pele	Cx TR	Cx TGI	Cx TUG	AL/Pele	TGI	TR	TUG	Generalizadas	Sem diagnóstico
Cefovecina (%)	30,80	0,00	7,70	0,00	7,70	0,00	0,00	7,70	7,70	38,50
Cefoxitina (%)	45,00	0,70	8,90	14,20	2,80	11,00	0,00	2,80	2,80	11,70
Enrofloxacina (%)	12,80	0,80	3,20	16,00	13,60	12,80	3,20	14,40	8,00	15,20

Gráfico 2 – Associação entre cada um dos ABs em estudo e os grupos de afecções, em percentagem.



Considerando a associação entre ABs, verificou-se que a AMC foi associada à cefovecina em 23,10% dos casos em que se utilizou este AB; em 6,40% das administrações de cefoxitina e em 21,60% dos casos em que se utilizou enrofloxacina (tabela 8).

Tabela 8 – Frequência relativa dos casos de utilização única e de administração concomitante de AMC, consoante o AB em estudo (n=420).

	Sem AMC	Com AMC
Cefovecina (%)	76,90	23,10
Cefoxitina (%)	93,60	6,40
Enrofloxacina (%)	78,40	21,60

Aquando da utilização de cefovecina e cefoxitina, em nenhum caso se recorreu à administração concomitante de ampicilina. Em 6,40% dos casos em que se administrou enrofloxacin foi também utilizada ampicilina (tabela 9).

Tabela 9 – Frequência relativa dos casos de utilização única e de administração concomitante de ampicilina, consoante o AB em estudo (n=420).

	Sem ampicilina	Com ampicilina
Cefovecina (%)	100,00	0,00
Cefoxitina (%)	100,00	0,00
Enrofloxacin (%)	93,60	6,40

Em nenhum dos casos de utilização de cefovecina, se recorreu à administração concomitante de metronidazol. Em 28,00% das administrações de cefoxitina, utilizou-se concomitantemente metronidazol, bem como em 21,60% dos casos de enrofloxacin (tabela 10).

Tabela 10 – Frequência relativa dos casos de utilização única e de administração concomitante de metronidazol, consoante o AB em estudo (n=420).

	Sem metronidazol	Com metronidazol
Cefovecina (%)	100,00	0,00
Cefoxitina (%)	72,00	28,00
Enrofloxacin (%)	78,40	21,60

Em nenhum dos casos de utilização de cefovecina, se registou o uso concomitante de cefoxitina, mas em 4,80% dos casos de utilização de enrofloxacin recorreu-se, simultaneamente, ao uso de cefoxitina (tabela 11).

Tabela 11 – Frequência relativa dos casos de utilização única e de administração concomitante de cefoxitina, consoante o AB em estudo (n=420).

	Sem cefoxitina	Com cefoxitina
Cefovecina (%)	100,00	0,00
Cefoxitina (%)	0,00	100,00
Enrofloxacin (%)	95,20	4,80

Em nenhum dos casos em que se utilizou cefovecina se administrou, simultaneamente, enrofloxacin, enquanto em 3,20% dos casos de cefoxitina se recorreu à administração concomitante de enrofloxacin (tabela 12).

Tabela 12 – Frequência relativa dos casos de utilização única e de administração concomitante de enrofloxacin, consoante o AB em estudo (n=420).

	Sem enrofloxacin	Com enrofloxacin
Cefovecina (%)	100,00	0,00
Cefoxitina (%)	96,80	3,20
Enrofloxacin (%)	0,00	100,00

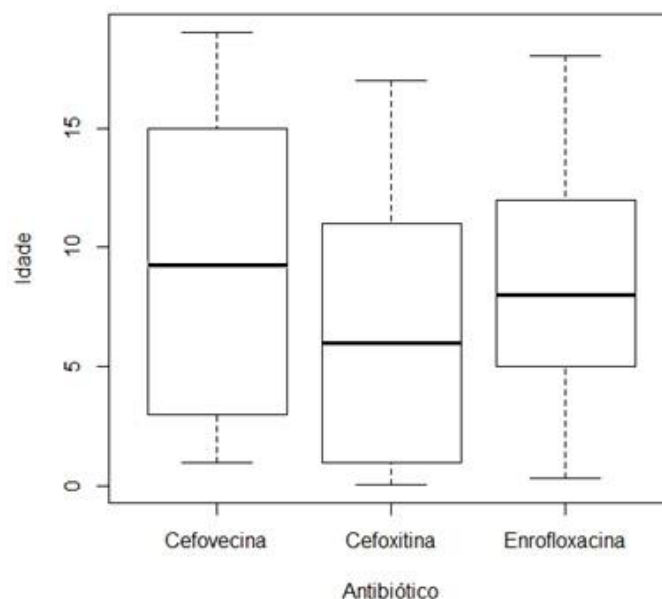
Na maior parte dos casos de cirurgias AL/pele, cirurgias TR, de afecções do TGI, TR, TUG, generalizadas e sem diagnóstico, os ABs em estudo foram utilizados isoladamente, sem estarem associados a outros ABs. Por outro lado, nos casos de cirurgias TGI e cirurgias TUG a maior parte da utilização dos ABs em estudo foi realizada com administração concomitante de um ou mais ABs (tabela 13).

Tabela 13 – Frequência relativa da associação entre os grupos de afecções e a utilização, ou não, de vários ABs (n=420).

	Sem associação de AB	Com associação de AB
Cirurgias AL/pele (%)	79,60	20,40
Cirurgias TR (%)	66,70	33,30
Cirurgias TGI (%)	40,00	60,00
Cirurgias TUG (%)	40,00	60,00
AL/Pele (%)	46,20	53,80
TGI (%)	51,10	48,90
TR (%)	75,00	25,00
TUG (%)	70,40	29,60
Generalizadas (%)	63,20	36,80
Sem diagnóstico (%)	75,40	24,60

A média de idades dos animais aos quais se administrou cefovecina foi de 9,50 anos; a média de idades dos animais que foram submetidos à administração de cefoxitina foi de 6,29 anos; já nos animais aos quais se administrou enrofloxacin, a média de idades foi 8,37 anos (gráfico 3).

Gráfico 3 – Distribuição da idade dos animais, de acordo com o AB em estudo.



Considerando os ABs utilizados e a idade dos animais aos quais foram administrados, foi realizada a análise de variância pelo teste ANOVA, tendo-se obtido um valor de $P = 0,000116$, o que indica que nos grupos de ABs as idades foram estatisticamente diferentes. Sendo assim, compararam-se, recorrendo ao teste Tukey, os grupos cefoxitina e cefovecina, obtendo-se um valor de $P = 0,052808$, os grupos enrofloxacina e cefovecina, com valor de $P = 0,700242$ e entre a enrofloxacina e a cefoxitina obteve-se $P = 0,000283$, indicando que as idades dos grupos em que se utilizou enrofloxacina ou cefoxitina são diferentes.

4 – Discussão

No decurso da realização deste estudo, constatou-se que vários foram os inconvenientes que podem ter contribuído para uma recolha de dados morosa e menos precisa. De facto, seria importante adoptar uma forma padronizada de abordagem ao paciente, assim como o seu registo na base de dados hospitalar. Além disso, o arquivo de informações acerca da casuística dos animais atendidos, assim como das técnicas e abordagens terapêuticas, poderia estar organizado de uma forma mais acessível e prática, tentando-se, assim, otimizar a utilização da base de dados existente, facilitando-se o acesso a todas as informações importantes e necessárias a cada caso.

Tal como já referido, observa-se que, da amostra da população em estudo, 78,81% dos animais foram cães, enquanto 21,19% corresponderam a gatos.

Segundo Garcia (2005) e estudos realizados por William, Chaudhart e Atsanda (2002), Siqueira et al. (2008), Pires (2009) e Junior, Silva, Ribeiro, Schuch e Cleff (2011), a percentagem de cães que utilizam serviços médico-veterinários é mais elevada do que a percentagem de gatos que recorrem ao MVet, o que pode explicar a diferença encontrada entre a percentagem de canídeos e felídeos neste estudo.

Tendo em conta que os grupos de afecções com maior incidência neste estudo foram o de cirurgias do AL/pele e cirurgias do TUG, a diferença entre canídeos e felídeos também poderá ser explicada pelo facto de afecções incluídas nestes grupos, como fracturas, mordeduras, neoplasias ósseas e piómetras, serem mais comuns em cães do que em gatos (MacVean, Monlux, Anderson, Silberg & Roszel, 1978; Gârjoaba et al., 2009; Wiebe & Howard, 2009). Teria sido interessante obter o número total de animais que foram internados no Hospital Escolar durante o período de estudo, assim como ter realizado esta análise de acordo com a espécie, mas, devido ao tipo de organização da base de dados, tal não foi possível.

Relativamente à análise do sexo dos animais, verificou-se que em 48,69% das ocorrências os animais eram fêmeas e em 51,31% das situações eram machos.

Num estudo de Slater et al. (2008), em que se caracterizou uma amostra de 182 canídeos e 91 felídeos da cidade de Teramo (Itália), verificou-se que a maioria dos animais pertencia ao sexo masculino, sendo a diferença maior nos canídeos. Apesar de não estarem disponíveis trabalhos acerca da caracterização da população canina e felina de Portugal, podemos apontar, neste estudo, como possível justificação para a pequena diferença na percentagem de machos e fêmeas, a existência de mais machos do que fêmeas na população de animais domésticos no país.

Tal como se pode observar nos resultados obtidos (utilização de cefoxitina em 67,14% dos casos, da enrofloxacina em 29,76% e da cefovecina em 3,10% das situações), a cefoxitina foi, dos ABs em análise, o fármaco ao qual mais se recorreu durante o período de tempo em

estudo. Tal pode ser justificado pelo facto de 35,00% das afecções registadas estarem associadas a cirurgias do AL/pele. Nos cães, as afecções de pele e do AL são bastante comuns (SVA, 2009), tal como as fracturas ou neoplasias ósseas, sendo compreensível o amplo uso de cefoxitina em lacerações, abscessos e intervenções cirúrgicas a nível ósseo, tendo em conta os microrganismos mais frequentemente encontrados nestas infecções e a farmacocinética da cefoxitina. Para além de que a problemática da resistência antimicrobiana deve estar sempre presente aquando da escolha do AB. Num estudo realizado por Costa et. al (2007), em amostras de animais saudáveis do Norte de Portugal, não foram encontrados isolados de *E. coli* resistentes à cefoxitina, realçando a segurança na administração deste fármaco relativamente às resistências antimicrobianas. No entanto, estes dados parecem, de algum modo, ser contraditos pelos resultados do estudo de Salazar (2011), no qual foi observada uma prevalência da resistência à cefoxitina por estirpes comensais de *E. coli* de 25%, o que nos lança um alerta para eventuais falhas terapêuticas que possam acontecer aquando da utilização deste AB.

A cefovecina, relativamente à cefoxitina e à enrofloxacin, foi pouco utilizada durante o período de estudo, o que vai de encontro às recomendações de uso prudente de ABs, visto tratar-se de uma cefalosporina de 3ª geração e, por isso mesmo, só se deve recorrer à utilização destes fármacos quando outros (por exemplo, cefalosporinas de 1ª e 2ª geração) não são eficazes (USPC, 2007a). No entanto, é de salientar que, em animais agressivos ou naqueles cujo tratamento em casa seja difícil, o recurso à cefovecina demonstra vantagens práticas, devido à sua administração parenteral e, geralmente, única.

Segundo a Food and Drug Administration (2008) foram realizados estudos nos quais se concluiu que a administração de cefovecina é mais eficaz que a de cefadroxil em gatos com infecções de pele. No entanto, Six et. al (2008) realizaram um estudo no qual se concluiu que não há uma diferença significativa entre o tratamento de infecções de pele em cães com cefovecina e com cefadroxil e que, uma vez que o cefadroxil é uma cefalosporina de 1ª geração, é preferível o recurso a este fármaco numa primeira fase de tratamento. Num estudo de Stegemann, Coati, Passmore e Sherington (2007), a eficácia do tratamento de pioderma canino e de outras infecções dermatológicas recorrendo à cefovecina (96,90%) foi semelhante à eficácia do tratamento com AMC (92,50%), pelo que esta associação poderá ser uma alternativa eficaz e acessível à cefovecina aquando do tratamento de infecções de pele. Além disso, o recurso à cefovecina deve ser realizado de forma ponderada também devido às resistências que podem ocorrer e ao facto de ser uma cefalosporina de terceira geração, ou seja, um grupo de ABs que não deve ser de primeira escolha. Num trabalho de Seol et. al (2011), 7,20% dos isolados de *S. pseudointermedius* apresentaram resistência à cefovecina, acontecendo o mesmo em 50,00% dos isolados de *Streptococcus* spp., em 8% de isolados de *Proteus* spp., em 40,90% de isolados de *E. coli* e na totalidade dos isolados de *P. aeruginosa*. Todavia, é de salientar que em 3 felídeos aos quais se administrou

cefovecina, houve registo de agressividade, o que pode, com o intuito de melhorar a adesão terapêutica, ter impulsionado o recurso a este fármaco, tal como referem Wernick e Müntener (2010). Mais uma vez, também teria sido interessante ter-se recolhido informação acerca de todos os ABs administrados no internamento do Hospital Escolar da FMV-UTL, de forma a poder analisar e comparar a utilização de todos os ABs, mas tal não foi possível.

Dos 420 casos recolhidos, apenas em 15 se recorreu à colheita de amostra, isolamento do agente microbiano e realização de TSA. Este facto pode estar associado quer à urgência que o caso clínico implica, decidindo-se tentar combater a afecção de forma empírica e rápida, quer aos próprios donos dos animais, visto que a realização destes testes significa um acréscimo na factura a pagar e, na conjuntura económica actual, tenta-se cada vez mais que os gastos associados à saúde animal sejam minimizados.

Como se observa na tabela 5, na maioria dos testes realizados obtiveram-se espécies bacterianas sensíveis ou foi registada a ausência de espécies bacterianas. Os resultados sensíveis demonstram que as espécies bacterianas em questão podem ser controladas através do AB em causa, na dose pré-determinada e, desta forma, a terapêutica poderá ser a adequada. Por outro lado, a questão dos resultados negativos vêm realçar a importância de um uso prudente e racional de ABs, visto que estes fármacos podem estar a ser usados em casos nos quais não são necessários. Sendo assim, é necessário rever as recomendações fornecidas pelas várias instituições, de forma a tentar minimizar situações potencialmente graves associadas à administração menos cuidada de ABs, principalmente a nível da emergência de resistências antimicrobianas (Papich, 2010). No entanto, o recurso aos testes foi feito após o início da terapêutica antibiótica, podendo ter havido efeito antimicrobiano antes da realização dos testes, podendo-se, assim, justificar alguns resultados negativos obtidos. Apesar de em menor quantidade, houve algumas espécies bacterianas resistentes aos ABs, o que implica a escolha de outros ABs para uma terapêutica eficaz nesses casos. Nestas situações, torna-se importante tentar perceber se a resistência foi adquirida devido ao recurso inadequado de ABs nos animais em causa.

Em 38,50% das ocorrências, a cefovecina esteve associada a situações sem diagnóstico definitivo, enquanto que no uso de cefoxitina estas ocorrências representaram 11,70% dos casos e na enrofloxacin 15,20%. Estes resultados também nos remetem para a problemática das resistências, visto que, sem um diagnóstico final, a probabilidade de escolha de um fármaco ineficaz se torna maior (Morris, 1995). Assim, seria interessante apostar na utilização mais frequente das técnicas de diagnóstico disponíveis, principalmente laboratoriais, de forma a obter diagnósticos mais fidedignos. Como já foi mencionado, compreende-se que, na situação económica actual, seja cada vez mais difícil recorrer a serviços mais caros; no entanto, deve ser papel do MVet informar os donos acerca da variedade e das vantagens das técnicas de diagnóstico existentes, com o intuito de melhorar a intervenção médico-veterinária.

Excluindo os casos em que não se obteve um diagnóstico final, a cefovecina foi mais utilizada em cirurgias do AL/pele (30,80%). No caso da cefoxitina, a maioria das ocorrências registadas, 45,00%, estiveram associadas a cirurgias do AL/pele. A enrofloxacinina foi mais comumente administrada em casos de cirurgias do TUG (16%). Por outro lado, não se registou o recurso de cefovecina em afecções do TGI, do TR, cirurgias do TR e cirurgias do TUG. A cefoxitina, neste estudo, não foi utilizada em nenhum caso de afecção do TR, enquanto que o recurso à enrofloxacinina nos casos de cirurgias do TR foi mínimo (0,80%).

A cefovecina foi mais amplamente administrada em casos de cirurgias do AL/pele, indo de encontro à utilização recomendada por Stegemann et. al (2006b), por Wernick & Müntener (2010), por Ramsey (2011) e pela EMA (2012). Segundo estes autores, a cefovecina está indicada para o tratamento de infecções bacterianas a nível da pele, ossos e articulações, actuando contra microrganismos que são, comumente, responsáveis por infecções do AL e pele. No entanto, o recurso a este AB deve ser feito quando outros fármacos, nomeadamente cefalosporinas de 1ª e 2ª geração, não se mostram eficazes. Talvez por isso, não houve registo de nenhuma utilização de cefovecina em afecções do TGI, do TR, cirurgias do TR e cirurgias do TUG, apesar do AB apresentar actividade contra algumas bactérias responsáveis por infecções comuns associadas aos tractos em questão (Stegemann et.al, 2006b).

Avaliando o espectro de acção da cefoxitina e comparando-o com os microrganismos que mais frequentemente estão implicados em abscessos e feridas de pele, entende-se o porquê da utilização deste AB em cirurgias de AL/pele. De facto, a cefoxitina tem uma boa acção contra estafilococos, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Clostridium* spp. e *Fusobacterium* spp., microrganismos estes que são frequentemente isolados em infecções de pele em cães e gatos (Stegemann et al., 2006a; Infarmed, 2008; Maddison, 2009; SVA, 2009; Papich, 2010). Outro motivo que pode levar à escolha da cefoxitina para os casos de cirurgias AL/pele prende-se com a sua farmacocinética, pois este fármaco atinge concentrações terapêuticas no líquido sinovial e no tecido ósseo, sendo apropriado para profilaxia pré e pós cirúrgica de intervenções a nível ósseo, como fracturas, resolução de hérnias discais e remoção de neoplasias ósseas (Periti, Mini & Mosconi, 1998; USPC, 2007a). Contudo, tendo em conta que os microrganismos frequentes nas infecções respiratórias são, por exemplo, *Pseudomonas* spp., *B. bronchiseptica* e *Mycoplasma* spp., compreende-se que o recurso à cefoxitina em infecções do TR seja mínimo (SVA, 2009; Quimby & Lappin, 2010).

A administração de enrofloxacinina foi realizada principalmente em casos de cirurgias do TUG, o que pode ser justificado pela sua boa penetração tanto no tracto urinário como no tracto genital (Sárkozy, 2001; Ramsey, 2011). Nas infecções do TUG, são frequentes bactérias como *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Mycoplasma* spp., streptococci e staphylococci, que pertencem ao espectro de acção da enrofloxacinina,

pelo que é compreensível o recurso a este AB em situações de infecções do TUG (Babaahmady & Khosravi, 2011). Apesar de apresentar boa penetração nos pulmões, apenas uma pequena percentagem de casos de administração de enrofloxacin esteve associada a cirurgias do TR, quer porque este fármaco não actua contra alguns dos microrganismos do TR, quer porque a prevalência de cirurgias do TR durante o período de estudo foi mínima.

A maioria dos ABs foi utilizada isoladamente, havendo apenas 36,19% de casos em que a utilização foi feita simultaneamente com um ou mais ABs. Estes resultados podem estar relacionados com o facto da maioria das infecções ser simples, e não causadas por vários microrganismos. De facto, Féria (2001) e Roşca, Runceanu, Drugociu e Ciornei (2008) realizaram estudos, respeitantes a infecção no tracto urinário e no tracto genital, respectivamente, tendo obtido maior percentagem de infecções simples do que de infecções mistas.

A cefovecina apenas foi administrada concomitantemente com AMC (em 23,10% dos casos). A cefoxitina foi associada à AMC (6,40% dos casos), ao metronidazol (28,00% das ocorrências) e à enrofloxacin (em 3,20% das administrações de cefoxitina). A enrofloxacin foi utilizada em associação com AMC, em 21,00% dos casos, com ampicilina, em 6,40% das ocorrências, com metronidazol, em 21,60% das administrações e com cefoxitina, em 4,80% dos casos.

Segundo Ramsey (2011), a AMC tem uma acção sinérgica com AB β -lactâmicos e, em infecções mais persistentes, pode-se recorrer a associação entre estes ABs, o que pode explicar a percentagem de casos em que se administrou AMC concomitantemente com cefovecina ou cefoxitina.

A maioria das associações da cefoxitina ocorreu com metronidazol, o que pode estar relacionado com a boa distribuição deste AB no osso e em abscessos (Ramsey, 2011). Visto que a cefoxitina foi mais amplamente utilizada em cirurgias do AL/pele, o metronidazol pode ter sido utilizado de forma a amplificar o espectro de acção desta cefalosporina, principalmente contra bactérias anaeróbias.

O facto da ampicilina apenas ter sido utilizada em associação com a enrofloxacin pode dever-se à sua ineficácia contra bactérias produtoras de β -lactamases (Ramsey, 2011). Desta forma, visto que tanto a cefovecina como a cefoxitina são AB β -lactâmicos, no caso de resistência devido à produção de β -lactamases, a associação destes ABs com a ampicilina não traria nenhuma vantagem para o tratamento das infecções. Segundo Wiebe e Howard (2009), o tratamento de afecções do TUG, principalmente piometras, deve ser feito, idealmente, com a combinação de uma fluoroquinolona, como a enrofloxacin, com uma penicilina de largo espectro ou com ampicilina, como nalguns casos deste estudo. Além disso, utilização da enrofloxacin em associação com metronidazol permite, *in vitro*, um aumento da eficácia destes ABs.

As afecções nas quais se recorreu mais frequentemente a associações de ABs foram cirurgias do TGI (60,00%), cirurgias do TUG (60,00%), afecções do AL/pele (53,80%) e do TGI (48,90%).

De acordo com Gaschen (2006), as infecções intestinais são causadas, principalmente, por *Campylobacter* spp., *C. perfringens* e *difficile*, *Salmonella* spp., *Yersenia* spp. e *E. coli*. Segundo Geirsdóttir (2007), o *C. perfringens* é relativamente comum em casos de diarreia aguda em cães mas, por vezes, demonstra resistência antimicrobiana aos ABs mais comumente administrados em infecções do TGI, como o metronidazol.

Num estudo de Leonard et al. (2011), os resultados apontaram para 20,00% isolados de *Salmonella* spp. e *E. coli* com resistência a pelo menos um AB (sendo mais prevalente a resistência a ampicilina, AMC e cefalosporinas e ampicilina e tetraciclina, respectivamente). Assim, e tendo em conta o espectro de acção dos ABs, entende-se que a maior parte das associações de ABs ocorram no TGI, de forma a tentar debelar a infecção o mais rápida e eficazmente possível.

Nas principais cirurgias do TUG, e segundo Wiebe e Howard (2009), podem encontrar-se múltiplos microrganismos, como *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp. e *Pseudomonas* spp.. Desta forma, devido à grande variedade de microrganismos presentes nas infecções do TUG e porque a *E. coli* é a bactéria mais comumente encontrada no TUG dos animais e apresenta frequentemente resistência aos ABs (Nijsten, London, van den Bogaard & Stobberingh, 1996; Belmar-Liberato, Gonzalez-Canga, Tamame-Martin, Escribano-Salazar, 2011; Leonard et al., 2011), é aceitável o recurso a associações de ABs nestas infecções.

Quanto à média de idades, nos casos em que se administrou cefovecina, os animais apresentavam uma média de 9,50 anos, enquanto que a cefoxitina esteve associada a animais com uma média de 6,29 anos e na enrofloxacin a média foi de 8,37 anos.

O facto de a cefovecina estar associada, na maior parte das ocorrências, a casos sem diagnóstico definitivo pode tornar difícil a compreensão da distribuição de idades dos animais. No entanto, segundo as recomendações da EMA (2012), este fármaco não deve ser utilizado em animais com menos de 8 semanas ou naqueles que têm insuficiência renal. De acordo com Hughes (2008) e Lefebvre (2011), a maioria dos gatos com insuficiência renal crónica é considerada de meia idade ou geriátrica, ou seja, com cerca de 9-14 anos. Sendo assim, não será aconselhada a administração de cefovecina nos animais com mais de 9 anos sem serem tomadas as precauções necessárias para avaliar a função renal dos mesmos. Apesar de a maior parte dos casos em que se administrou cefovecina estar associada a ocorrências sem diagnóstico definitivo, uma percentagem considerável (30,80% dos casos) associou-se a cirurgias do AL/pele, mais concretamente neoplasias (mamárias, principalmente). Num estudo de Zatloukal et al. (2005), as neoplasias mamárias são mais frequentes em cadelas com mais de 6 anos, ocorrendo principalmente nos animais com 9 ou

10 anos. Num estudo realizado por Viste, Myers, Singh e Simko (2002), a maioria das gatas com adenocarcinoma mamário tinha entre 9 e 13 anos. Segundo Moore (2006), os carcinomas mamários ocorrem principalmente em felídeos com uma média de idades compreendida entre 10 e 12 anos. Desta forma, é compreensível que a média de idades associada à administração de cefovecina seja, neste estudo, relativamente elevada.

De acordo com os resultados obtidos com o teste de Tukey, a média de idades registada aquando da administração da cefoxitina e da enrofloxacina é significativamente diferente. A enrofloxacina, que não deve ser administrada a animais jovens, devido à acção que pode ter na cartilagem de crescimento (Botana et al., 2002; USPC, 2007b), esteve associada, numa grande parte dos casos, a cirurgias do TUG. De acordo com Kibar, Oltu, Kalin e Atalan (2012) os problemas prostáticos, como neoplasias, abscessos, quistos e prostatites, são comuns nos cães geriátricos, sendo necessário, muitas vezes, recorrer a cirurgias como tratamento da afecção, podendo justificar-se, assim, uma média de idades mais elevada associada à enrofloxacina, comparativamente à média de idades da cefoxitina. As neoplasias ováricas, relativamente comuns nas cadelas, ocorrem em animais com idade média de 7,20 anos (Fontbonne, 2011; Morris & Dobson, 2001). A piómetra, uma das afecções uterinas mais comuns em cadelas, atinge animais mais velhos, com idades geralmente superiores a 4 anos (Verstegen, Dhaliwal & Verstegen-Onclin, 2008). Num estudo de Allen (1986), registaram-se casos de piómetras em cadelas desde os 9 meses até aos 18 anos de idade, tendo sido a média de idades 9 anos. Lika, Rapti, Turmalaj, Gjino e Robaj (2011) efectuaram um estudo no qual, em 35 cadelas, 3 animais tinham entre 3 e 6 anos, 14 apresentavam idades compreendidas entre 6-9 anos e 18 cadelas tinham entre 9-12 anos. Tal como a piómetra, também a hiperplasia quística do endométrio é uma afecção relativamente comum nas cadelas geriátricas (Biswas, Das, Das & Saisuddin, 2012). Segundo Callens (2012), também os cistólitos são mais comuns em animais mais velhos, o que vai de encontro aos resultados obtidos relativamente à média de idades dos animais sujeitos à administração de enrofloxacina.

A cefoxitina foi mais amplamente administrada em cirurgias do AL/pele, como fracturas, hérnias discais e mordeduras. Segundo um estudo de Mosneang e Igna (2012), em cães e gatos, todas as fracturas de ossos longos (úmero, rádio e ulna, fémur, tibia e fíbula) foram mais comuns nos animais jovens, com menos de 6 meses. Num estudo de Tercanlioglu e Sarierler (2009), 51,78% dos cães que apresentavam fracturas no fémur tinham idade inferior a 1 ano. Tendo em conta o grau de actividade dos cachorros e gatos jovens, a propensão para atropelamentos e quedas, que podem levar a fracturas, é bastante maior nesta faixa etária do que nos animais mais velhos. No entanto, deve-se ter em conta que a média de idades de cefoxitina, apesar de ser a menor dos ABs em estudo, corresponde a animais adultos, e não jovens, como se poderia prever do que foi anterior descrito. Isto pode ser justificado pela também elevada prevalência de neoplasias ósseas ou cirurgias de

hérnias discais, que ocorrem mais frequentemente em animais com idade avançada (Morris & Dobson, 2001; Meij, 2005; Todorova, 2006; Gârjoaba et al., 2009; Bergknut et al., 2012).

5 – Conclusão

Desde os anos 50 que os ABs são comumente utilizados na prática Veterinária, tanto em animais de produção como em animais de companhia. De facto, muitas das afecções em CAC estão estreitamente relacionadas com as infecções bacterianas e, consequentemente, com o uso de ABs, havendo uma investigação crescente não só na produção de novos AB, como também no aperfeiçoamento dos fármacos já existentes.

Apesar das vantagens que a antibioterapia pode trazer, a problemática da resistência antimicrobiana aos ABs deve obrigar a um uso racional e ponderado destes fármacos. De facto, muitas bactérias adquirem, geneticamente, mecanismos para contornar a acção antibiótica, tornando-se resistentes a estes fármacos, podendo conduzir a tratamentos menos eficazes.

É necessária a colaboração de profissionais de várias áreas, tanto de MV como de MH, de forma a controlar e diminuir o aparecimento de resistências, proporcionando-se recomendações quanto ao uso racional dos ABs. Por vezes, a solução para a diminuição da ocorrência de resistências passa pelo melhoramento do manejo animal, que conduz à diminuição do recurso à profilaxia antibiótica, e pela ponderação no recurso à antibioterapia, utilizando-se estes fármacos apenas nas situações em que são realmente necessários, escolhendo-se o tipo de AB adequado e seguindo-se as recomendações que lhe estão associadas, essencialmente quanto à espécie animal, espectro de acção, via de administração e dose.

No geral, os objectivos propostos para este estudo retrospectivo foram alcançados. Foi possível concluir que, usualmente, no Hospital Escolar da FMV-UTL, os fármacos analisados foram usados coerentemente, tendo em conta as recomendações indicadas para cada um dos ABs, tanto em termos de espectro de acção como nos animais aos quais devem ou não ser administrados, principalmente quanto à idade. No entanto, a percentagem de animais cujo diagnóstico não foi clarificado mas que, mesmo assim, estiveram sujeitos à terapêutica antibiótica é relativamente elevada, pelo que poderia ser uma mais-valia a aposta em métodos alternativos de diagnóstico.

Actualmente, existem vários métodos de diagnóstico acessíveis, que permitem serviços médico-veterinários mais eficazes. Sendo assim, os MVets devem apostar nestas técnicas, deixando para último recurso o diagnóstico terapêutico, que pode exacerbar o aparecimento de resistências antimicrobianas aos ABs e, por isso mesmo, comprometer uma terapêutica antimicrobiana futura.

Tendo em conta alguns obstáculos que dificultaram o trabalho de pesquisa neste estudo retrospectivo, conclui-se que é de elevada importância a construção de uma base de dados organizada e completa, acessível não só às entidades competentes de cada país como também a todos os profissionais internacionais, de forma a facilitar a compreensão do uso

de ABs em MV, proporcionando uma avaliação do risco do uso destes fármacos, especialmente na área da CAC, na qual há menos estudos sobre o assunto. De facto, no caso específico de Portugal, é notável a falta de estudos, ou de acessibilidade aos mesmos, acerca da utilização de ABs em CAC, pelo que a criação de um sistema informático nacional para o registo da antibioterapia utilizada em CAC poderia trazer grandes vantagens.

IV– Bibliografia

Albarellos, G.A. & Landoni, M.F. (2009). Current concepts on the use of antimicrobials in cats. *The Veterinary Journal*, 180, 304-316. Acedido em Abr. 29, 2012, disponível em: http://ac.els-cdn.com/S1090023308000117/1-s2.0-S1090023308000117-main.pdf?_tid=2c5a1966-23bb-11e2-a001-00000aabb0f02&acdnat=1351729938_aac30b248e6503edd16bb09f541d91e8

Allen, W.E. (1986). Pseudopregnancy in the bitch: the current view on aetiology and treatment. *Journal of Small Animal Practice*, 27, 419–424.

Apifarma (2011). *Repartição do mercado da saúde animal por grupos terapêuticos*. Lisboa: Apifarma. Acedido em Nov. 16, 2012, disponível em: <http://www.apifarma.pt/areas/saudeanimal/Paginas/caracmercado.aspx>

Aryal, S. (2001). Antibiotic resistance: a concern to a veterinary and human medicine. *Nepal Agriculture Research Journal*, 5, 66-70. Acedido em Mai. 13, 2012, disponível em: http://narc.gov.np/publicaton/pdf/journal/Vol4/antibiotic_resistance_concern_veterinary_human_me.pdf

Azevedo, C. (2005). *Biologia celular e molecular* (4th Ed.). Lisboa: Lidel – edições técnicas.

Babaahmady, E. & Khosravi, A. (2011). Toxicology of baytril: enrofloxacin. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5 (18), 2042-2045. Acedido em Mai. 1, 2012, disponível em: <http://www.academicjournals.org/ajpp/pdf/pdf2011/15%20November/Babaahmady%20and%20Khosravi.pdf>

Bambeke, F.V., Barcia-Macay, M., Lemaire, S., Tulkens, P.M. (2006). Cellular pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics: current views and perspectives. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 9 (2), 218-230. Acedido em Ago. 24, 2012, disponível em: <http://www.facm.ucl.ac.be/Full-texts-FACM/Vanbambeke-2006-1.pdf>

Barbosa, B.F., Gomes, A.O., Ferro, E.A.M., Napolitano, D.R., Mineo, J.R., Silva, N.M. (2012). Enrofloxacin is able to control *Toxoplasma gondii* infection in both *in vitro* and *in vivo* experimental models. *Veterinary Parasitology*, 187, 44-52. Acedido em Mai. 13, 2012, disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0304401712000027/1-s2.0-S0304401712000027-main.pdf?_tid=9d1fde56-2456-11e2-bccb-00000aabb0f27&acdnat=1351796699_8e4ec23a8827c27a983fd9efa2f7691f

Batt, R. (2009). Laboratory diagnosis of intestinal disease in dogs and cats. *Veterinary Focus*, 19 (1), 10-18. Acedido em Mai. 29, 2012, disponível em: http://www.ivis.org/journals/vetfocus/19_1/en/2.pdf

Bayer HealthCare (2003). *Baytril® enrofloxacin*. Kansas: Bayer. Acedido em Mai. 30, 2012, disponível em: <http://www.vetdepot.com/product-labels/baytril-injectable-solution.pdf>

Belmar-Liberato, R., Gonzales-Canga, A., Tamame-Martin, P., Escribano-Salazar, M. (2011). Amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid resistance in veterinary medicine – the situation in Europe: a review, *Veterinarni Medicina*, 56, 473-485. Acedido em Out. 23, 2012, disponível em: <http://vri.cz/docs/vetmed/56-10-473.pdf>

Bengtsson, B., Franklin, A., Greko, C. (2006). Swedish veterinary antimicrobial resistance of resistance monitoring – surveillance of resistance in bacteria from animals. In *Proceedings of 11th Symposium of the International Society for Veterinary Epidemiology and Economics: Cairns, Australia, August 2006*. Acedido em Mai. 1, 2012, disponível em: http://www.sva.se/upload/Redesign2011/Pdf/antibiotika/Antibiotikaresistens/1/Cairns_2006_Bengtsson.pdf

Bergknut, N., Egenvall, A., Hagman, R., Gustas, P., Hazewinkel, H.A.W., Meij, B.P., Lagerstedt, A. (2012). Incidence of intervertebral disk degeneration-related diseases and associated mortality rates in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240 (11), 1300-1309. Acedido em Out. 19, 2012, disponível em: <http://www.2ndchance.info/olddog-Bergknut2012.pdf>

Biswas, D., Das, S., Das, B.C., Saifuddin, A.K. (2012). Pyometra in a German Shepherd dog: a clinical case report. *Journal of Veterinary Advances*, 2 (1), 34-38. Acedido a Out. 19, 2012, disponível em: <http://www.grjournals.com/portals/grjournals/JVA/Vol2Issue1/JVA-11-105;34-38.pdf>

Boothe, D.M. (2006). Principles of antimicrobial therapy. *Veterinary clinics small animal practice*, 36, 1003-1047. Acedido em Mai. 29, 2012, disponível em: <http://courses.cals.uidaho.edu/avs/avs471/Supplemental%20reading/07%20supp%20reading/Principles%20of%20Antimicrobial%20Therapy.pdf>

Botana, L.M., Landoni, F., Martín-Jiménez, T. (2002). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Madrid: McGraw – Hill Interamericana.

Brutlag, D. (2000). *DNA Topoisomerases*. Acedido em Ago. 24, 2012, disponível em: <http://cmgm.stanford.edu/biochem201/Handouts/Topoisomerase.pdf>

Callens, A. (2012). Urinary calculi. *Veterinary Technician*, 33 (7), 1-5. Acedido em Out. 20, 2012, disponível em: https://s3.amazonaws.com/assets.prod.vetlearn.com/42/286340b3d311e1b0e6005056ad4735/file/VT0712_Callens_CE.pdf

Cester, C.C. & Toutain, P.L. (1997). A comprehensive model for enrofloxacin to ciprofloxacin transformation and disposition in dog. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86 (10), 1148-1155. Acedido em Mai. 14, 2012, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1021/js9603461/pdf>

Clinical and Laboratory Standards Institute (2005). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement*. Pennsylvania: Clinical Laboratory Standards Institute.

Costa, D., Poeta, P., Sáenz Y., Coelho A., Matos, M., Vinué, L., Rodrigues, J., Torres, C. (2008). Prevalence of antimicrobial resistance and resistance genes in faecal *Escherichia coli* isolates recovered from healthy pets. *Veterinary Microbiology*, 127, 97-105. Acedido em Out. 22, 2012, disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0378113507003926/1-s2.0-S0378113507003926-main.pdf?_tid=768b9666-1fcb-11e2-9764-00000aacb362&acdnat=1351297130_c4f3951bdee9a9c9dff2f6586eb1ba78

Cunningham, J.G. (2004). *Tratado de fisiologia veterinária* (3rd Ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan

Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho. *Diário da República nº145 – I Série*. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Lisboa. Acedido a Ago. 24, 2012, disponível em: <http://dre.pt/pdf1sdip/2008/07/14500/0504805095.PDF>

Direcção-Geral de Veterinária (2010). *Relatório nacional de monitorização de consumo de antimicrobianos – Portugal*. Lisboa: Direcção-Geral de Veterinária & Direcção de Serviços de Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário.

Einstein, R., Jones, R.S., Knifton, A. & Starmer, G.A. (1994). *Principles of veterinary therapeutics*. London: Longman scientific & technical.

Escher, M., Vanni, M., Intorre, L., Caprioli, A., Tognetti, R., Scavia, G. (2011). Use of antimicrobials in companion animal practice: a retrospective study in a veterinary teaching hospital in Italy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66, 92-927. Acedido em Jul. 16, 2012, disponível em: <http://jac.oxfordjournals.org/content/66/4/920.full.pdf+html>

European Centre for Disease Prevention and Control (2012). *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*. Stockholm: ECDC. Acedido em Nov. 16, 2012, disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

European Medicine Agency (1999). *Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines: report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products*. London: EMEA. Acedido em Mai. 1, 2012, disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/10/WC500005166.pdf

European Medicine Agency (2006). *Reflection paper on the use of fluoroquinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health*. London: EMEA. Acedido em Mai. 1, 2012, disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005173.pdf

European Medicine Agency (2012). Convenia: *Annex I – Summary of product characteristics*. London: EMA. Acedido em Out. 15, 2012, disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000098/WC500062067.pdf

European Platform for the Responsible Use of Medicines in Animals (2012). *Antimicrobial in companion animals*. Brussels: EPRUMA. Acedido em Nov. 16, 2012, disponível em: <http://www.epruma.eu/topics/antimicrobials-in-companion-animals.html>

Federation of Veterinarians of Europe. (1999). *Antibiotic resistance & prudent use of antibiotics in veterinary medicine*. Brussels: FVE. Acedido em Abr. 30, 2012, disponível em: <http://www.fve.org/news/publications/pdf/antibioen.pdf>

Féria, M.C.P. (2001). *Infecção do tracto urinário no cão por Escherichia coli: abordagem molecular ao diagnóstico. Fisiopatologia e resistência às β -lactamas*. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

Fontbonne, A. (2011). Infertility in bitches and queens: recent advances. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 35 (2), 202-209. Acedido em Out. 19, 2012, disponível em: <http://www.cbra.org.br/pages/publicacoes/rbra/v35n2/RB377%20Fontbonne%20pag202-209.pdf>

Food and Drug Administration (2008). *Freedom of information summary, original new drug application – Convenia. For the treatment of skin infections (wounds and abscesses) in cats caused by susceptible strains of Pauteurella multocida. For the treatment of skin infections (secondary superficial pyoderma, abscesses, and wounds) in dogs caused by susceptible strains of Staphylococcus intermedius and Steptococcus canis (group G)*. New York: Food and Drug Administration. Acedido em Out. 21, 2012, disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADDrugSummaries/ucm062340.pdf>

Garcia, R. (2005). Controle de populações de cães e gatos em área urbana: uma experiência inovadora na Grande São Paulo. *Saúde Coletiva*, 2 (5), 24-28. Acedido em Out. 14, 2012, disponível em: <http://www.redalyc.org/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=84220707005>

Gârjoaba, I., Tudor, N., Tanase, A., Alistar, A., Vlagioiu, C. (2009). A study on the prevalence of skeletal osteosarcoma in dogs and cats. *Lucrări Științifice Medicină Veterinară*, 42, 102-106. Acedido em Out. 19, 2012, disponível em: http://www.usab-tm.ro/vol9MV/80_vol9.pdf

Gaschen F. (2006). Small intestinal diarrhea – causes and treatment. In J., Beránek, M., Svoboda, G., Varga, R., Washabau (Eds). *Proceedings of the 31st World Small Animal Veterinary Congress: Prague, Czech Republic, Oct 11-14, 2006*, 401-403. Prague: World Small Animal Veterinary Association. Acedido em Out. 23, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2006&Category=2674&PID=15818&O=Generic>

Geirsdóttir, S. (2007). The prevalence of *Clostridium perfringens* enterotoxin in dogs with acute diarrhea in southwestern Iceland. Acedido em Out. 22, 2012, disponível em: <https://www.ddd.dk/organisatorisk/fagdyrlaeger/hundogkat/hovedopgaver/Documents/2007-16%20Steinunn%20Geirsd%C3%B3ttir.pdf>

Guardabassi, L., Houser G.A., Frank, L.A., Papich, M.G. (2008). Guidelines for antimicrobial use in dogs and cats. In L. Guardabassi, L. Jensen, H. Krusse, *Guide to Antimicrobial use in animals*, 183-206. Oxford: Blackwell Publishing

Hirodi, M., Yamazaki, F., Harada, T., Takahashi, N., Iida, N., Noda, Y., Yagi, M., Nishio, T., Kanda, T., Kawamori, F., Sugiyama, K., Masuda, T., Hara-Kudo, Y., Ohashi, N. (2012). Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in food-producing animals. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 74 (2), 189-195. Acedido em Abr. 23, 2012, disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/74/2/74_11-0372/_pdf

Holmes, R.K. & Jobling, M.G. (1996). Genetics. In S. Baron (Ed.), *Medical Microbiology* (4th ed.). Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston. Acedido em Ago. 24, 2012, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7908/>

Hooper, D.C. (1999). Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resistance Updates*, 2, 38-55. Acedido em Out. 15, 2012, disponível em: http://ac.els-cdn.com/S1368764698900681/1-s2.0-S1368764698900681-main.pdf?_tid=ed9814aa-221e-11e2-8ea0-00000aab0f6c&acdnat=1351552880_aaf7eb4c52574d305b3c3c5cb11146e9

Hughes, J.M.L. (2008). Anaesthesia for the geriatric dog and cat. *Irish Veterinary Journal*, 61 (6), 380-387. Acedido em Out. 21, 2012, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3113863/pdf/2046-0481-61-6-380.pdf>

International Federation for Animal Health Europe (2012). *Sales of animal health products*. Brussels: IFAH. Acedido em Nov. 16, 2012, disponível em <http://www.ifaheurope.org/CommonTP.aspx?SubMenuId=37&MenuId=3>

Infarmed (2011). *Prontuário Terapêutico*. Lisboa: Infarmed. Acedido em Nov. 16, 2012, disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/pt10_web.pdf

Infarmed (2010). *Prontuário Terapêutico: Antibacterianos – cefalosporinas*. Lisboa: Infarmed. Acedido em Mai. 29, 2012, disponível em: http://www.infarmed.pt/prontuario/prontuario_terapeutico.pdf

Infarmed. (2008). *Resumo das características do medicamento – Cefoxitina Labesfal*. Lisboa: Infarmed. Acedido em Ago. 24, 2012, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9825&tipo_doc=rcm

Jitendra, K.P., Murthy, T.E.G., Ryali, J., Venkata, P.D.B., Nagaraju, P. (2011). Development and validation of chromatographic method for the determination of cefoxitin sodium in pharmaceutical dosage forms. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2 (4), 604-610. Acedido em Ago. 24, 2012, disponível em: [http://rjpbcs.com/pdf/2011_2\(4\)/\[61\].pdf](http://rjpbcs.com/pdf/2011_2(4)/[61].pdf)

Junior, A.S.R., Silva, T.Z., Ribeiro, E.M., Schuch, I.D., Cleff, M.B. (2011). Casuística do atendimento a pequenos animais no ambulatório veterinário. Acedido em Out. 14, 2012, disponível em: <http://www.sovergs.com.br/site/38conbravet/resumos/990.pdf>

Kango, N. (2010). *Textbook of Microbiology*. New Delhi: LK Internacional Publishing House Pvt Ltd.

Kawakami, T., Shibata, S., Murayama, N., Nagata, M., Nishifuji, K., Iwasaki, T., Fukata, T. (2010). Antimicrobial susceptibility and methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi* subsp. *Coagulans* isolated from dogs with pyoderma in Japan. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 72 (12), 1615-1619. Acedido em Abr. 23, 2012, disponível em: https://www.istage.ist.go.jp/article/jvms/72/12/72_10-0172/pdf

Kemper, N. (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological indicators*, 8, 1-13. Acedido em Mai. 29, 2012, disponível em: <http://www.moag.gov.il/NR/rdonlyres/B42456BD-0555-4845-90C1-8F1368FEF036/0/VeterinaryantibioticsintheaquaticandterrestrialenvironmentEcollnd2008.pdf>

Kibar, M., Oltu, K., Kalin, R., Atalan, G. (2012). Investigation of prostatic diseases by clinical, radiographical, ultrasonographical and laboratory examinations in geriatric dogs. *Journal of Health Sciences*, 21 (1), 30-37. Acedido em Out. 19, 2012, disponível em: http://sagens.erciyes.edu.tr/dergi/2012_1/4_murat.pdf

Lalitha, M.K. (2004). Manual on antimicrobial susceptibility testing (under the auspices of Indian Association of Medical Microbiologists). Acedido em Mai. 13, 2012, disponível em: http://www.biodiamed.gr/files/uploads/Manual_on_Antimicrobial_Susceptibility_Testing.pdf

Lefebvre, S. (2011, October). Epidemiology of Feline Chronic Kidney Disease. *Banfield Applied Research & Knowledge Team*, 1-12. Acedido em Out. 21, 2012, disponível em: <http://www.banfield.com/Banfield/files/9e/9e7f2a34-c7e5-4504-b04a-2524b8331c42.pdf>

Leonard, E.K., Pearl, D.L., Finley, R.L., Janecko, N., Reid-Smith, R.J., Peregrine, A.S., Weese, J.S. (2011). Comparison of antimicrobial resistance patterns of *Salmonella* spp. And *Escherichia coli* recovered from pet dogs from volunteer households in Ontario (2005-06). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67, 174-181. Acedido em Out. 23, 2012, disponível em: <http://jac.oxfordjournals.org/content/early/2011/10/19/jac.dkr430.full.pdf>

Lika, E., Rapti, D., Turmalaj, L., Gjino, P., Robaj, A. (2011). Medical and surgical treatment of pyometra in dogs. *Macedonian Journal of Animal Science*, 1 (2), 391-394. Acedido em Out. 19, 2012, disponível em: <http://www.mjas.ukim.edu.mk/files/MJAS-01-02-2011-064-Lika.pdf>

MacVean, D.W., Monlux, A.W., Anderson, P.S., Silberg, S.L., Roszel, J.F. (1978). Frequency of canine and feline tumors in a defined population. *Veterinary Pathology*, 15, 700-715. Acedido em Out. 19, 2012, disponível em: <http://vet.sagepub.com/content/15/6/700.full.pdf>

Maddison, J.E. (2009). Making drug choices: rational antibacterial therapy. *Irish Veterinary Journal*, 62 (7), 469-475. Acedido em Abr. 30, 2012, disponível em: http://www.veterinaryirelandjournal.com/Links/PDFs/CE-Small/CESA_july_2009.pdf

Moellering, R.C. (2007). Global antibacterial resistance issues. *Microbiology Australia*, 28 (4), 157-159. Acedido em Abr. 20, 2012, disponível em: http://www.veterinaryirelandjournal.com/Links/PDFs/CE-Small/CESA_july_2009.pdf

Mateus, A., Brodbelt, D.C., Barber, N., Stärk, K.D.C. (2011a). Antimicrobial usage in dogs and cats in first opinion veterinary practices in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 52, 515-521.

Mateus, A., Brodbelt, D., Stärk, K.D.C. (2011b). Evidence-based use of antimicrobials in veterinary practice. *In Practice*, 33, 194-202.

McGowan, J.E. (2001). Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerging Infectious Diseases*, 7 (2), 286-292. Acedido em Mai. 1, 2012, disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/7/2/pdfs/70-0286.pdf>

Meij, B. (2005), Cervical and thoracolumbar disc disease: diagnosis and treatment. In Autores. *Proceedings of the 30th World Small Animal Veterinary Association: Mexico City, Mexico, May 11-14, 2005*. Mexico City: World Small Animal Veterinary Association. Acedido em Out. 19, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2005&Category=1559&PID=11067&O=Generic>

Merlino, J. & Iredell, J. (2007). Molecular science of antimicrobial resistance. *Microbiology Australia*, 28 (4), 160-162. Acedido em Abr. 20, 2012, disponível em: <http://www.theasm.org.au/assets/Uploads/MANov07.pdf>

Moellering, R.C. (2007). Global antibacterial resistance issues. *Microbiology Australia*, 28 (4), 157-159. Acedido em Abr. 20, 2012, disponível em: <http://www.theasm.org.au/assets/Uploads/MANov07.pdf>

Moore, A. (2006). Advances in the treatment of mammary neoplasia. In J., Beránek, M., Svoboda, G., Varga, R., Washabau (Eds). *Proceedings of 31st World Small Animal Veterinary Congress: Prague, Czech Republic, Oct. 11-14, 2006*, 562-565. Prague: World Small Animal Veterinary Association. Acedido em Out. 22, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2006&Category=2681&PID=15869&O=Generic>

Morais, H.A. (2011). Empiric antibiotic therapy. In *Proceedings of the Congreso Ecuatoriano de Especialidades Veterinarias: Quito, Ecuador*. Quito: CEEV. Acedido em Mai. 30, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/ceev/2011/4.pdf>

Morris, J. & Dobson, J. (2001). Genital tract. In J. Morris, & J. Dobson, *Small Animal Oncology*, 166-183. Oxford: Blackwell Science.

Morris, T.H. (1995). Antibiotic therapeutics in laboratory animals. *Laboratory animals*, 29, 16-36. Acedido em Out. 22, 2012, disponível em: <http://la.rsmjournals.com/content/29/1/16.full.pdf>

Mosneang, C. & Igna, C. (2012). Long-bone fracture frequency in companion animals. *Lucrări Științifice Medicină Veterinară*, 45 (4), 5-10. Acedido em Out. 18, 2012, disponível em: http://www.usab-tm.ro/utilizatori/medicinaveterinara/file/2012/lucrari_st_2012_/1_vol_%20XLV_4_%20integral.pdf

- Nicholas, F.W. (2003). *Introduction to veterinary genetics* (2nd ed.). Oxford: Blackwell Publishing.
- Nijsten, R., Londo, N., van der Bogaard, A., Stobberingh, E. (1996). Antibiotic resistance among *Escherichia coli* isolated from faecal samples of pig farmers and pigs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 37, 1131-1140. Acedido em Out. 23, 2012, disponível em: <http://jac.oxfordjournals.org/content/37/6/1131.full.pdf+html>
- Pallo-Zimmerman, L.M., Byron, J.K., Graves, T.K. (2012). Fluoroquinolones: then and now. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. Acedido em Out. 15, 2012, disponível em: <http://actualidadveterinaria.files.wordpress.com/2011/10/fluoroquinolones-then-and-now.pdf>
- Papich, M.G. (2007). Susceptibility testing in animals – how breakpoints are derived and interpretation of susceptibility data. In *Proceedings of 15th American Academy of Veterinary Pharmacology and Therapeutics Biennial Symposium, May 2007, Pacific Grove, California, U.S.A.* Pacific Grove: AAVPT. Acedido em Out. 15, 2012, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/aavpt/2007/papich.pdf>
- Papich, M.G. (2010). Clinical pharmacology for small animal clinical practice. *Greater St. Louis Veterinary Medical Association*. Acedido em Mai. 29, 2012, disponível em: http://triakoso.files.wordpress.com/2011/11/st-louis-vma_papich_2010-antibiotics.pdf
- Periti, P., Mini, E., Mosconi, G. (1998). Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: the role of teicoplanin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 41, 329-340. Acedido em Out. 22, 2012, disponível em: <http://jac.oxfordjournals.org/content/41/3/329.full.pdf>
- Pires, A.R.S. (2009). *Envenenamento por paraquat em cães e gatos*. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa. Acedido em Out. 14, 2012, disponível em: <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/1529/1/Envenenamento%20por%20Paraquat%20em%20C%C3%AAses%20e%20Gatos.pdf>
- Powers, J.H. (2004). Antimicrobial drug development – the past, the present, and the future. *Clinical Microbiology and Infection*, 10 (4), 23-31. Acedido em Mai. 30, 2012, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1465-0691.2004.1007.x/pdf>
- Prescott, J.F. (2006). Beta-lactam antibiotics: cephalosporins. In S. Giguère, J.F. Prescott, J.D. Baggot, R.D. Walker, P.M. Dowling, *Antimicrobial therapy in veterinary medicine* (4th ed.), 139-158. Oxford: Blackwell Publishing.
- Quimby, J. & Lappin, M.R. (2012). Update on feline upper respiratory diseases: condition specific recommendations. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. Acedido em Mai. 29, disponível em: http://cp.vetlearn.com/Media/PublicationsArticle/PV0110_lappin.pdf
- Ramsey, I. (Ed.). (2011). *BSAVA Small animal formulary*. (7th ed.). Gloucester: BSAVA
- Regula, G., Torriani, K., Gassner, B., Stucki, F., Müntener, C.R. (2009). Prescription patterns of antimicrobials in veterinary practices in Switzerland. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63, 805-811. Acedido em Abr. 23, 2012, disponível em: <http://jac.oxfordjournals.org/content/63/4/805.full.pdf+html>
- Roșca, P., Runceanu, L., Ciornei, Ș. (2008). Bacteriological investigations in pyometra in dogs and cat females. *Lucrări Științifice Medicină Veterinară*, 41, 278-283. Acedido em Out. 23, 2012, disponível em: http://www.usab-tm.ro/vol8MV/43_vol8.pdf

Saga, T. & Yamaguchi, K. (2009). History of antimicrobial agents and resistant bacteria. *Japan Medical Association Journal*, 52 (2), 103-108. Acedido em Ago. 23, 2012, disponível em: http://112.140.39.164/english/journal/pdf/2009_02/103_108.pdf

Salazar, A.S.L. (2011). *Estudo da resistência às cefalosporinas de terceira geração de isolados de Escherichia coli de origem canina*. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa. Acedido em Out. 7, 2012, disponível em: <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/3696/1/Estudo%20da%20resistencia%20as%20cefalosporinas%20de%20terceira%20gera%C3%A7ao%20de%20isolados%20de%20Escherichia%20coli%20de%20origem%20canina.pdf>

Sárkozy, G. (2001). Quinolones: a class of antimicrobial agents. *Veterinarni Medicina – Czech*, 46, 257-274. Acedido em Out. 22, 2012, disponível em <http://vri.cz/docs/vetmed/46-10-257.pdf>

Seol, B., Matanovic, K., Mekic, S., Staresina, V. (2011). *In vitro* activity of cefovecin, extended-spectrum cephalosporin, against 284 clinical isolates collected from cats and dogs in Croatia. *Veterinarski Arhiv*, 81 (1), 91-97. Acedido em Mai. 30, 2012, disponível em: hrcak.srce.hr/file/99632

Singh, S.B. (2006). Empirical antibacterial drug discovery – foundation in natural products. *Biochemical Pharmacology*, 71 (7), 1006-1015. Acedido em Ago. 25, 2012, disponível em: http://ac.elsa-cdn.com/S0006295205008452/1-s2.0-S0006295205008452-main.pdf?_tid=264fd046-229a-11e2-837f-00000aabb0f01&acdnat=1351605803_19b46ce538082130216371f392b88e3d

Siqueira, R.N., Silveira, J.J.J., Bergmann, L.K., Lemos, M., Tillmann, M.T, Mueller, E.N., Santini, R., Nobre, M. (2008). Avaliação da casuística de atendimentos clínicos veterinário para determinar as principais enfermidades que acometem os animais domésticos. In *XVII Congresso de Iniciação Científica e X Encontro de Pós-Graduação*, Nov. 11-14, 2008. Brasil: CIC. Acedido em Out. 15, 2012, disponível em: http://www.ufpel.edu.br/cic/2008/cd/pages/pdf/CA/CA_01926.pdf

Six, R., Cherni, J., Chesebrough, R., Cleaver, D., Lindeman C.J., Papp, G., Skogerboe, T.L., Weigel, D.J., Boucher, J.F., Stegemann, M.R. (2008). Efficacy and safety of cefovecin in treating bacterial folliculitis, abscesses, or infected wound in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233, 433-439. Acedido em Out. 22, 2012, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.233.3.433>

Slater, M.R., Nardo, A., Pediconi, O., Villa, P., Candeloro, L., Alessandrini, B., Papa, S. (2008). Cat and dog ownership and management patterns in central Italy. *Preventive Veterinary Medicine*, 85, 267–294. Acedido em Out. 21, 2012, disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587708000408>

Stegemann, M. R., Coati, N., Passmore, C. A., Sherington, J., Lindeman, C.J. (2006a). Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new extended-spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50 (7), 2286-2292. Acedido em Mai. 1, 2012, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1489759/pdf/0077-06.pdf>

Stegemann, M.R., Sherington, J., Blanchflower, S. (2006b). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29, 501-511. Acedido em Mai. 1, 2012, disponível em: <http://www.k5.dion.ne.jp/~yama.ahp/cefo4.pdf>

Stegemann, M.R., Sherington, J., Brown, S.A., Blanchflower, S. (2006c). Pharmacokinetics of cefovecin in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29, 513-524. Acedido em Mai. 1, 2012, disponível em: <http://www.k5.dion.ne.jp/~yama.ahp/cefo3.pdf>

Stegemann, M. R., Coati, N., Passmore, C. A., Sherington, J. (2007). Clinical efficacy and safety of cefovecin in the treatment of canine pyoderma and wound infections [abstract] [versão electronic]. *Journal of Small Animal Practice*, 48, 378–386. Acedido em Out. 23, 2012, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2007.00363.x/abstract;jsessionid=A927512F4BB70113D2F804699B987282.d01t01?>

Swedish Veterinary Association. (2009). *Guidelines for the clinical use of antibiotics in the treatment of dogs and cats*. Stockholm: SVA. Acedido em Abr. 30, 2012, disponível em: <http://www.svf.se/Documents/S%C3%A4llskapet/Sm%C3%A5djurssektionen/Policy%20ab%20english%2010b.pdf>

Taboada, J. & Papich, M.G. (2005). New drugs, new approaches for antimicrobial therapy. In *Proceeding of the North American Veterinary Conference: Jan. 8-12, 2005, Orlando, Florida*, 854-856. Orlando: NAVC. Acedido em Mai. 18, 2012, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/356.pdf?LA=1>

Tenover, F.C. (2006). Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American Journal of Medicine*, 119 (6A), S3-S10. Acedido em Ago. 25, 2012, disponível em: http://biomed.emory.edu/PROGRAM_SITES/PBEE/pdf/tenover1.pdf

Tercanlioglu, H. & Sarierler, M. (2009). Femur fractures and treatment options in dogs which brought our clinics. *Lucrări Stiintifice Medicină Veterinară*, 42 (2), 98-101. Acedido em Out. 19, 2012, disponível em: http://www.usab-tm.ro/vol9MV/79_vol9.pdf

The United States Pharmacopeial Convention (2007a). *Cephalosporins: veterinary – systemic*. Maryland: USPC. Acedido em Mai. 30, disponível em: <http://vetmed.tamu.edu/common/docs/public/aavpt/cephalosporins.pdf>

The United States Pharmacopeial Convention (2007b). *Fluoroquinolones: veterinary – systemic*. Maryland: USPC. Acedido em Mai. 30, disponível em: <http://vetmed.tamu.edu/common/docs/public/aavpt/fluoroquinolones.pdf>

Todorova, I. (2006). Prevalence and etiology of the most common malignant tumours in dogs and cats. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 9 (2), 85-98. Acedido em Out. 19, 2012, disponível em: <http://tru.uni-sz.bg/bjvm/vol9no2-01.pdf>

Van den Bogaard, A.E. & Stobberingh, E.E. (2000). Epidemiology of resistance to antibiotics – links between animals and humans. *Internacional Journal of Antimicrobial Agents*, 14, 327-335. Acedido em Mai. 1, 2012, disponível em: http://sowtheseedsfund.com/iatp/files/64_2_72936.pdf

Verstegen, J., Dahaliwal, G., Verstegen-Onclin, K. (2008). Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, 70, 364-374. Acedido em Out. 19, 21012, disponível em: <http://www.vetrepro.cl/dv/Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch Advances in treatment and assessment of future reproductive success.pdf>

Virdis, S., Scarano, C., Cossu, F., Spanu, V., Spanu, C., Santis, E.P. (2010). Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase negative Staphylococci isolated from goats with subclinical mastitis. *Veterinary Medicine International*, 2010, 1-6. Acedido em Mai. 17, 2012, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860459/pdf/VMI2010-517060.pdf>

Viste, J.R., Myers, S.L., Slingh B., Simko, E. (2002). Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *Canadian Veterinary Journal*, 43, 33-37. Acedido em Out. 22, 2012, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC339085/pdf/20020100s00019p33.pdf>

Weese, J.S. (2006). Investigation of antimicrobial use and the impact of antimicrobial use guidelines in a small animal veterinary teaching hospital: 1995-2004. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 4, 553-557. Acedido a Mai. 1, 2012, disponível em: <http://jac.oxfordjournals.org/content/early/2011/02/01/jac.dkq543.full.pdf>

Wernick, M.B. & Müntener, C.R. (2010). Cefovecin: a new long-acting cephalosporin. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 19 (4), 317-322. Acedido em Mai. 13, 2012, disponível em: <http://www.zora.uzh.ch/40272/4/Cefovecin.pdf>

Wiebe, V. & Hamilton, P. (2002). Fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221 (11), 1568-1571. Acedido em Mai. 13, 2012, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2002.221.1568>

Wiebe, V.J. & Howard, J.P. (2009) Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24 (2), 73-99. Acedido em Out. 19, 2012, disponível em: http://www.tc.umn.edu/~rootk001/repro_pharm_article.pdf

William, A., Chaudhari, S.U.R., Atsanda, N.N. (2002). Prevalence of diseases of dogs and cats in Nigeria. *International Journal of Agriculture & Biology*, 4 (4), 568-569. Acedido em Out. 18, 2012, disponível em: http://www.fspublishers.org/ijab/past-issues/IJABVOL_4_NO_4/38.pdf

Wolfson, J.S. & Hooper, D.C. (1989). Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 2 (4), 378-424. Acedido em Mai. 1, 2012, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC358131/pdf/cmr00054-0058.pdf>

World Health Organization (1998). *Use of quinolones in food animals and potential impact on human health*. Geneva: WHO/EMC/ZDI. Acedido em Mai. 13, 2012, disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO EMC ZDI 98.10.pdf>

World Health Organization (2001a). *WHO Global strategy for containment of antimicrobial resistance*. Geneva: WHO/EMC/ZDI. Acedido em Mai. 1, 2012, disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf

World Health Organization (2001b). *Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups*. Geneva: WHO/EMC/ZDI. Acedido em Mai. 13, 2012, disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.10.pdf

Yoneyama, H. & Katsumata R. (2006). Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. *Bioscience, Biotechnology, Biochemistry*, 70 (5), 1060-1075. Acedido em Ago. 24, 2012, disponível em: <http://www.aseanbiotechnology.info/Abstract/21021383.pdf>

Zatloukal, J., Lorenzová, J., Tichy, F., Necas, A., Kecová, H., Kohout, P. (2005). Breed and age as risk factors for canine mammary tumours. *Acta Veterinaria Brno*, 74, 103-109. Acedido em Out. 21, 2012, disponível em: <http://actavet.vfu.cz/pdf/200574010103.pdf>